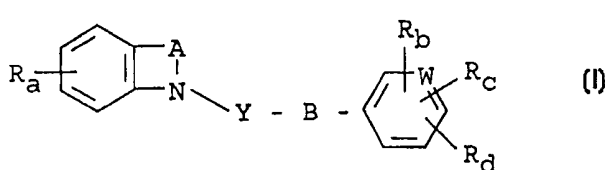




15

PCTWELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

<p>(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : C07D 215/48, A61K 31/395, C07D 215/38, 209/08, 223/16, 401/12, 215/22, 401/06, 215/14, 409/12, 401/04, 215/36, 215/18, 217/06</p>	A1	<p>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 99/00371</p> <p>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 7. Januar 1999 (07.01.99)</p>
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP98/03800</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 22. Juni 1998 (22.06.98)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: 197 27 117.0 26. Juni 1997 (26.06.97) DE</p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG [DE/DE]; D-55216 Ingelheim (DE).</p> <p>(72) Erfinder; und</p> <p>(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): HECKEL, Armin [DE/DE]; Geschwister-Scholl-Strasse 71, D-88400 Biberach (DE). SOYKA, Rainer [DE/DE]; Geschwister-Scholl-Strasse 43, D-88400 Biberach (DE). GRELL, Wolfgang [DE/DE]; Geschwister-Scholl-Strasse 18, D-88400 Biberach (DE). HAAKSMA, Eric [NL/DE]; Amriswilstrasse 7, D-88400 Biberach (DE). BINDER, Klaus [DE/DE]; Biebricher Allee 15, D-65187 Wiesbaden (DE). ZIMMERMANN, Rainer [DE/DE]; Laurenbühlstrasse 17, D-88441 Mittelbiberach (DE).</p>		<p>(74) Anwalt: LAUDIEN, Dieter; Boehringer Ingelheim GmbH, Patentabteilung, D-55216 Ingelheim (DE).</p> <p>(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, GW, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i></p>
<p>(54) Title: PHENYLALKYL DERIVATIVES WITH THROMBIN-INHIBITING EFFECT</p> <p>(54) Bezeichnung: PHENYLALKYLDERIVATE MIT THROMBINHEMMENDER WIRKUNG</p> <div style="text-align: center; margin: 20px 0;">  </div> <p>(57) Abstract</p> <p>The invention relates to phenylalkyl derivatives of general formula (I) in which A, B, W, Y and R_a to R_d are as defined in claim 1, their tautomers, their stereoisomers, their mixtures and their salts with valuable properties. The compounds of general formula (I), in which R_b is a hydrogen atom, a nitro group or a cyano group, are valuable intermediates for producing the other compounds of general formula (I). Furthermore, the compounds having general formula (I), in which R_b is one of the optionally substituted aminomethyl or amidino groups mentioned in claim 1, as well as their tautomers and stereoisomers, have valuable pharmacological properties, in particular as thrombin inhibitors and in extending the thrombin time.</p> <p>(57) Zusammenfassung</p> <p>Die vorliegende Erfindung betrifft Phenylalkyl-derivate der allgemeinen Formel (I), in der A, B, W, Y und R_a bis R_d wie im Anspruch 1 definiert sind, deren Tautomere, deren Stereoisomere, deren Gemische und deren Salze, welche wertvolle Eigenschaften aufweisen. So stellen die Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R_b ein Wasserstoffatom, eine Nitro- oder Cyanogruppe darstellt, wertvolle Zwischenprodukte zur Herstellung der übrigen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) dar, und die Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen R_b eine der im Anspruch 1 erwähnten gegebenenfalls substituierten Aminomethyl- oder Amidinogruppen darstellt, sowie deren Tautomere und deren Stereoisomere weisen wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, insbesondere eine Thrombin-hemmende und die Thrombinzeit verlängernde Wirkung.</p>		

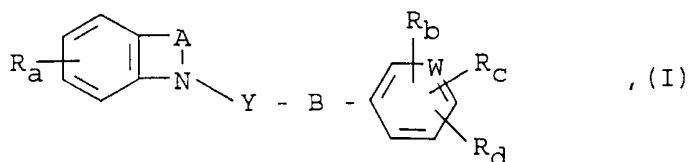
LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

PHENYLALKYLDERIVATE MIT THROMBINHEMMENDER WIRKUNG

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Phenylalkylderivate der allgemeinen Formel



deren Tautomere, deren Stereoisomere, deren Gemische und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen, welche wertvolle Eigenschaften aufweisen.

Die Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I, in denen R_b ein Wasserstoffatom, eine Nitro- oder Cyanogruppe darstellt, stellen wertvolle Zwischenprodukte zur Herstellung der übrigen Verbindungen der allgemeinen Formel I dar, und die Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I, in denen R_b eine der nachstehend erwähnten gegebenenfalls substituierten Amino-methyl- oder Amidinogruppen darstellt, sowie deren Tautomere und deren Stereoisomere weisen wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, insbesondere eine thrombinhemmende Wirkung, die Thrombinzeit verlängernde Wirkung und eine thrombozytenaggregationshemmende Wirkung.

Gegenstand der vorliegenden Anmeldung sind somit die neuen Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I sowie deren Herstellung, die die pharmakologisch wirksamen Verbindungen enthaltende Arzneimittel und deren Verwendung.

- 2 -

In der obigen allgemeinen Formel I bedeuten

R_a ein Wasserstoffatom, eine Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-, Benzoyl-, Phenylsulfonyl-, Nitro-, R₁NR₂-, R₁NR₂-X- oder (R₃X)NR₁- Gruppe, in denen

R₁ ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₅-Alkylgruppe, welche durch eine Phenyl-, Carboxy-, C₁₋₄-Alkoxycarbonyl- oder Aminocarbonylgruppe substituiert sein kann, wobei die Aminogruppe der Aminocarbonylgruppe zusätzlich durch C₁₋₄-Alkyl-, Phenyl-C₁₋₃-alkyl-, Phenyl-, Carboxy-C₁₋₃-alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-C₁₋₃-alkylgruppen mono- oder disubstituiert und die Substituenten gleich oder verschieden sein können, oder eine geradkettige C₂₋₃-Alkylgruppe, die endständig durch Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-Alkyl)amino-, C₁₋₄-Alkanoylamino-, Phenylamino-, N-Benzyloxycarbonylphenylamino-, Pyrrolidino-, Piperidino- oder Morpholinogruppe substituiert ist,

R₂ ein Wasserstoffatom, eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Phenylgruppen oder durch eine Naphthylgruppe substituierte C₁₋₃-Alkylgruppe oder eine Phenylgruppe, die durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom oder durch eine geradkettige C₂₋₃-Alkylgruppe, die endständig durch eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, C₁₋₃-Alkanoylamino-, Di-(C₁₋₃-Alkyl)amino-, Pyrrolidino-, Piperidino- oder Morpholinogruppe substituiert ist, substituiert sein kann,

R₁ und R₂ zusammen mit dem dazwischen liegenden Stickstoffatom eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Carboxy- oder C₁₋₃-Alkoxycarbonylgruppe substituierte Pyrrolidino- oder Piperidinogruppe, eine durch zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituierte Pyrrolidino- oder Piperidinogruppe oder eine Morpholinogruppe,

R₃ eine geradkettige oder verzweigte C₁₋₇-Alkylgruppe, die in 1-, 2- oder 3-Stellung durch eine Phenylgruppe oder in 2-

bis 7-Stellung durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Carboxy- oder C₁₋₃-Alkoxycarbonylgruppe substituiert sein kann, eine Trifluormethylgruppe, eine Phenyl-, Naphthyl- oder Chromanylgruppe, die jeweils durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Trifluormethyl-, C₁₋₃-Alkyl-, C₁₋₃-Alkoxy-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)amino- oder Aminocarbonylgruppe substituiert sein können, wobei die vorstehend erwähnten Phenyl-, Naphthyl- oder Chromanylgruppen zusätzlich durch ein bis drei Methylgruppen substituiert sein können, eine durch zwei Chlor- oder Bromatome substituierte Phenyl- oder Aminophenylgruppe, eine gegebenenfalls durch ein Chlor- oder Bromatom oder durch eine Methylgruppe substituierte Thienylgruppe, eine C₃₋₈-Cycloalkyl-, C₈₋₁₂-Bicycloalkanon-, Chinolyl-, Isochinolyl- oder Benzimidazolylgruppe oder

R₁ und R₃ zusammen eine n-Alkylengruppe mit 3 bis 5 Kohlenstoffatomen, in der eine mit der SO₂- oder CO-Gruppe verknüpfte Ethylengruppe durch eine 1,2-Phenylengruppe ersetzt sein kann, und

X eine Carbonyl- oder Sulfonylgruppe darstellen,

oder R_a auch eine C₂₋₃-Alkanoylgruppe, die im Alkylteil durch eine Carboxy-C₁₋₃-alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-C₁₋₃-alkylgruppe und eine Benzoyl-, Naphthoyl-, Phenylsulfonyl- oder Naphthylsulfonylgruppe substituiert ist,

R_b eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₁₀-Alkoxycarbonyl- oder Phenyl-C₁₋₃-alkoxycarbonylgruppe substituierte Amidinogruppe, eine Cyano- oder Aminomethylgruppe,

R_c und R_d, die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom, eine Methyl-, Methoxy-, Nitro-, Amino- oder Aminocarbonylgruppe oder eine gegebenenfalls durch eine geradkettige C₂₋₄-Alkanoylgruppe substituierte Aminogruppe, in der der Alkanoylteil

- 4 -

endständig durch eine Carboxy- oder C₁₋₃-Alkoxycarbonylgruppe substituiert sein kann,

- A eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituierte Ethylen-, Ethenylen-, n-Propylen- oder n-Butylengruppe, wobei eine Methylengruppe einer gegebenenfalls durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituierten Ethylen- oder n-Propylengruppe, die

(i) mit dem Stickstoffatom verknüpft ist, durch eine Carbonylgruppe, oder

(ii) mit dem Phenylkern verknüpft ist, durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe oder durch eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe ersetzt sein kann,

B eine Bindung, eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituierte Methylen-, Ethylen-, Ethenylen- oder n-Propylengruppe, wobei

(iii) in den vorstehend erwähnten Methylen-, Ethylen- oder n-Propylengruppen eine Methylengruppe, wenn Y eine Carbonyl- oder Thiocarbonylgruppe darstellt, durch ein Sauerstoffatom oder durch eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe oder

(iv) in den vorstehend erwähnten Ethylen- oder n-Propylengruppen, wenn Y eine Methylengruppe darstellt, eine in 3- oder 4-Stellung befindliche Methylengruppe bezogen auf das Stickstoffatom durch ein Sauerstoffatom oder durch eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe ersetzt sein kann,

W eine Methingruppe oder ein Stickstoffatom und

Y eine Methylen-, Carbonyl- oder Thiocarbonylgruppe.

Bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I sind jedoch diejenigen, in denen

R_a , R_c , R_d , A, B, W und Y wie vorstehend erwähnt definiert sind und

R_b eine gegebenenfalls durch eine C_{1-10} -Alkoxycarbonyl- oder Phenyl- C_{1-3} -alkoxycarbonylgruppe substituierte Amidinogruppe darstellt,

deren optische Antipoden und deren Salze.

Besonders bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I sind jedoch diejenigen, in denen

R_a eine R_1NR_2 -, $R_1'NR_2'$ -X- oder $(R_3X)NR_1$ -Gruppe, in denen Gruppe, in denen

R_1 ein Wasserstoffatom, eine C_{1-4} -Alkylgruppe, welche durch eine Phenyl-, Carboxy-, C_{1-2} -Alkoxycarbonyl- oder Aminocarbonylgruppe substituiert sein kann, wobei die Aminogruppe der Aminocarbonylgruppe zusätzlich durch C_{1-4} -Alkyl-, Phenyl-, Benzyl-, Carboxy- C_{1-2} -alkyl- oder C_{1-2} -Alkoxycarbonyl- C_{1-2} -alkylgruppen mono- oder disubstituiert und die Substituenten gleich oder verschieden sein können, oder eine Ethylgruppe, die endständig durch Amino-, Acetylamo-, Morpholino-, Phenylamino- oder N-Benzylloxycarbonyl-phenylaminogruppe substituiert ist,

R_2 ein Wasserstoffatom, eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Phenylgruppen oder durch eine Naphthylgruppe substituierte C_{1-3} -Alkylgruppe, eine Cyclohexylgruppe, eine gegebenenfalls durch ein Chloratom, durch eine 2-Aminoethyl- oder 2-Acetylaminogruppe substituierte Phenylgruppe,

- 6 -

R_1' und R_2' die für R_1 und R_2 vorstehend erwähnten Bedeutungen besitzen oder zusammen mit dem dazwischen liegenden Stickstoffatom eine gegebenenfalls durch eine Methyl-, Carboxy- oder C_{1-2} -Alkoxycarbonylgruppe substituierte Pyrrolidino- oder Piperidinogruppe, eine durch zwei Methylgruppen substituierte Pyrrolidino- oder Piperidinogruppe oder eine Morpholinogruppe,

R_3 eine geradkettige oder verzweigte C_{1-5} -Alkylgruppe, die in 1-, 2- oder 3-Stellung durch eine Phenyl-, Carboxy- oder C_{1-3} -Alkoxycarbonylgruppe oder in 2- oder 3-Stellung durch ein Chloratom substituiert sein kann, eine Trifluormethylgruppe, eine Phenyl- oder Naphthylgruppe, die jeweils durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Trifluormethyl-, C_{1-3} -Alkyl-, C_{1-3} -Alkoxy-, Amino-, C_{1-3} -Alkylamino-, Di- $(C_{1-3}$ -alkyl)amino- oder Aminocarbonylgruppe substituiert sein können, wobei die vorstehend erwähnten Phenylgruppen zusätzlich durch ein bis drei Methylgruppen substituiert sein können, eine durch zwei Chlor- oder Bromatome substituierte Phenyl- oder Aminophenylgruppe, eine durch ein Chlor- oder Bromatom substituierte Thienylgruppe, eine C_{3-7} -Cycloalkyl-, Chinolyl-, Isochinolyl- oder Benzimidazolylgruppe oder

R_1 und R_3 zusammen eine n-Alkylengruppe mit 3 bis 5 Kohlenstoffatomen, in der eine mit der SO_2 - oder CO-Gruppe verknüpfte Ethylengruppe durch eine 1,2-Phenylengruppe ersetzt sein kann, und

X eine Carbonyl- oder Sulfonylgruppe darstellen,

oder R_a auch eine C_{2-3} -Alkanoylgruppe, die durch eine Carboxy- C_{1-3} -alkyl- oder C_{1-3} -Alkoxycarbonyl- C_{1-3} -alkylgruppe und eine Benzoyl-, Naphthoyl-, Phenylsulfonyl- oder Naphthylsulfonylgruppe substituiert ist,

- 7 -

R_B eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₁₀-Alkoxy-carbonyl- oder Phenyl-C₁₋₃-alkoxy-carbonylgruppe substituierte Amidinogruppe,

- R_C ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom, eine Methyl-, Methoxy-, Aminocarbonyl-, Amino- oder Nitrogruppe oder eine gegebenenfalls durch eine geradkettige C₂₋₄-Alkanoylgruppe substituierte Aminogruppe, in der der Alkanoylteil endständig durch eine Carboxy- oder C₁₋₃-Alkoxy-carbonylgruppe substituiert sein kann,

R_D ein Wasserstoffatom,

A eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Methylgruppen substituierte Ethylen-, n-Propylen- oder n-Butylengruppe, wobei eine Methylengruppe einer gegebenenfalls durch eine oder zwei Methylgruppen substituierten Ethylen- oder n-Propylengruppe, die

- (i) mit dem Stickstoffatom verknüpft ist, durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann,

B eine Bindung, eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Methylgruppen substituierte Methylen-, Ethylen-, Ethenylen- oder n-Propylengruppe, wobei

- (iii) in den vorstehend erwähnten Methylen-, Ethylen- oder n-Propylengruppen eine Methylengruppe, wenn Y eine Carbonyl- oder Thiocarbonylgruppe darstellt, durch ein Sauerstoffatom oder durch eine gegebenenfalls durch eine Methylgruppe substituierte Iminogruppe oder

- (iv) in den vorstehend erwähnten Ethylen- oder n-Propylengruppen, wenn Y eine Methylengruppe darstellt, eine in 3- oder 4-Stellung befindliche Methylengruppe bezogen auf das Stickstoffatom durch ein Sauerstoffatom oder durch eine gegebenenfalls durch eine Methylgruppe substituierte Iminogruppe ersetzt sein kann,

- 8 -

W eine Methingruppe und

Y eine Methylen-, Carbonyl- oder Thiocarbonylgruppe bedeuten,

insbesondere die vorstehend erwähnten Verbindungen, in denen

R_a eine $(R_3SO_2)NR_1$ -Gruppe darstellt,

deren optische Antipoden und deren Salze.

Ganz besonders bevorzugte Verbindungen sind diejenigen, in denen

R_a eine $(R_3SO_2)NR_1$ -Gruppe, wobei R_1 und R_3 wie vorstehend erwähnt definiert sind,

R_b eine gegebenenfalls durch eine C_{1-10} -Alkoxycarbonyl- oder Phenyl- C_{1-3} -alkoxycarbonylgruppe substituierte Amidinogruppe,

R_c und R_d jeweils ein Wasserstoffatom,

A eine gegebenenfalls durch eine Methylgruppe substituierte n-Propylengruppe,

B eine Ethylengruppe,

W eine Methingruppe und

Y eine Carbonylgruppe bedeuten,

deren optische Antipoden und deren Salze.

Beispielsweise seien folgende besonders bevorzugte Verbindungen erwähnt:

- 9 -

- (a) 1-[3-(4-Amidino-phenyl)propionyl]-6-(4-fluor-phenylsulfonamido)-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin,
- (b) 1-[3-(4-Amidino-phenyl)propionyl]-6-butylsulfonamido-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin,
- (c) 1-[3-(4-Amidino-phenyl)propionyl]-5-phenylsulfonamido-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin,
- (d) 1-[3-(4-Amidino-phenyl)propionyl]-3-methyl-6-phenylsulfonamido-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin,
- (e) 1-[3-(4-Amidino-phenyl)propionyl]-6-(5-chlor-thien-2-yl-sulfonamido)-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin,
- (f) 1-[3-(4-Amidino-phenyl)propionyl]-6-phenylsulfonamido-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin,
- (g) 1-[3-(4-Amidino-phenyl)propionyl]-6-(N-methyl-phenylsulfonamido)-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin,
- (h) 1-[3-(4-Amidino-phenyl)propionyl]-6-(N-ethoxycarbonylmethyl-phenylsulfonamido)-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin,
- (i) 1-[3-(4-Amidino-phenyl)propionyl]-6-(N-carboxymethyl-phenylsulfonamido)-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin,
- (j) 1-[3-(4-Aminomethyl-phenyl)propionyl]-6-phenylsulfonamido-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin,
- (k) 1-[3-(4-Amidino-phenyl)propyl]-6-phenylsulfonamido-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin,
- (l) 1-[3-(4-Methyloxycarbonyl-amidino-phenyl)propionyl]-6-phenylsulfonamido-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin,

- 10 -

- (m) 1-[3-(4-Amidino-phenyl)-propionyl]-6-(N-phenyl-methyl-aminocarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin,
- (n) 1-[(4-Amidino-phenoxy)-acetyl]-6-[N-(1-naphthylsulfonyl)-hydroxycarbonylmethylamino]-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin,
- (o) 1-[3-(4-Amidino-phenyl)-propionyl]-6-diethylaminocarbonyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin,
- (p) 1-[3-(4-Amidino-phenyl)-propionyl]-6-(N-benzoyl-methyl-amino)-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin,
- (q) 1-[3-(4-Amidino-phenyl)-propionyl]-6-(N-benzoyl-methyl-amino)-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin,
- (r) 1-[3-(4-Amidino-phenyl)-propionyl]-6-[N-(naphth-1-yl-sulfonyl)-hydroxycarbonylmethylamino]-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin,
- (s) 1-[3-(4-Amidino-phenyl)-propionyl]-6-[N-(1-naphthoyl)-hydroxycarbonylmethylamino]-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin,
- (t) 1-[3-(4-Amidino-phenyl)-propionyl]-6-(N-benzoyl-hydroxycarbonylmethylamino)-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin,
- (u) 1-[3-(4-Amidino-phenyl)-propionyl]-6-[N-(chinolin-8-sulfonyl)-hydroxycarbonylmethylamino]-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin
und
- (v) 1-[3-(4-Amidino-phenyl)-propionyl]-6-[N-(n-butylsulfonyl)-hydroxycarbonylmethylamino]-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin,

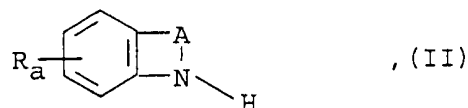
deren optische Antipoden und deren Salze.

Erfindungsgemäß erhält man die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I beispielsweise nach folgenden Verfahren:

- 11 -

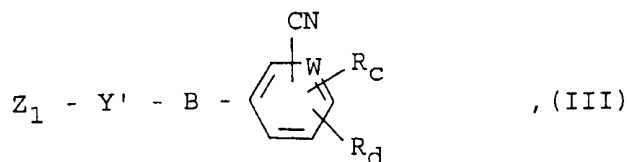
a) Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_b eine Cyanogruppe und Y eine Methylengruppe darstellen:

Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

A und R_a wie eingangs definiert sind, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

B, W, R_c und R_d wie eingangs definiert sind,

Y' eine Methylengruppe und

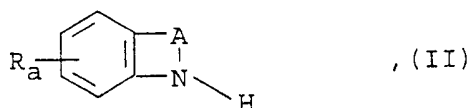
Z_1 eine Austrittsgruppe wie ein Halogenatom, einen Sulfonsäurerest, z.B. ein Chlor-, Brom- oder Jodatom, eine Methansulfonyloxy- oder p-Toluolsulfonyloxygruppe darstellen.

Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Methylenchlorid, Chloroform, Ether, Tetrahydrofuran, Dioxan oder Dimethylformamid gegebenfalls in Gegenwart einer anorganischen oder organischen Base, wie Natriumhydroxid, Kaliumcarbonat, Triethylamin oder Pyridin, wobei die beiden letzteren gleichzeitig auch als Lösungsmittel dienen können, bei Temperaturen zwischen -25 und 100°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen -10 und 80°C, durchgeführt.

b) Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_b eine Cyanogruppe und Y eine Carbonylgruppe darstellen:

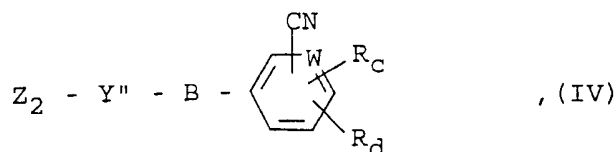
- 12 -

Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

A und R_a wie eingangs definiert sind, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

B, W, R_c und R_d wie eingangs definiert sind,

Y'' eine Carbonylgruppe und

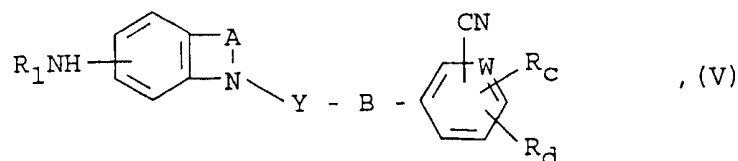
Z₂ eine Hydroxygruppe oder eine Austrittsgruppe wie ein Halogenatom, z. B. ein Chlor- oder Bromatom, darstellen.

Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff, Ether, Tetrahydrofuran, Dioxan, Benzol, Toluol, Acetonitril oder Dimethylformamid gegebenenfalls in Gegenwart eines die Säure aktivierenden Mittels oder eines wasserentziehenden Mittels, z.B. in Gegenwart von Chlorameisensäureethylester, Thionylchlorid, Phosphortrichlorid, Phosphorpentoxid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/N-Hydroxysuccinimid, N,N'-Carbonyldiimidazol oder N,N'-Thionyl-diimidazol oder Triphenylphosphin/Tetrachlorkohlenstoff, und gegebenenfalls in Gegenwart einer anorganischen Base wie Natriumcarbonat oder einer organischen Base wie Triethylamin oder Pyridin, welche gleichzeitig als Lösungsmittel dienen können, bei Temperaturen zwischen -25°C und 250°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen -10°C und der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels, durchgeführt.

- 13 -

c) Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_a eine $R_1N(XR_3)$ -Gruppe und R_b eine Cyanogruppe darstellen:

Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

A, B, W, Y, R_C , R_D und R_1 wie eingangs definiert sind, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

X und R_3 wie eingangs definiert sind und

Z_3 eine Hydroxygruppe oder eine Austrittsgruppe wie ein Halogenatom, z. B. ein Chlor- oder Bromatom, darstellt.

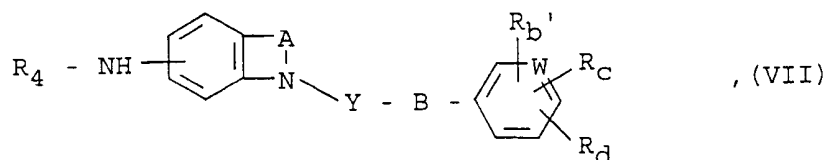
Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Wasser, Methylenchlorid, Chloroform, Ether, Tetrahydrofuran, Dioxan oder Dimethylformamid gegebenenfalls in Gegenwart einer anorganischen oder organischen Base, wie Natriumhydroxid, Kaliumcarbonat, Triethylamin oder Pyridin, wobei die beiden letzteren gleichzeitig auch als Lösungsmittel dienen können, bei Temperaturen zwischen -25 und 100°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen -10 und 80°C, durchgeführt.

Bedeutet Z_3 eine Hydroxygruppe und X eine Carbonylgruppe, so wird die Umsetzung vorzugsweise in Gegenwart eines die Säure aktivierenden Mittels oder eines wasserentziehenden Mittels, z.B. in Gegenwart von Chlorameisensäureethylester, Thionylchlorid, Phosphortrichlorid, Phosphorpentoxid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/N-Hydroxy-

succinimid, N,N'-Carbonyldiimidazol oder N,N'-Thionylidiimidazol oder Triphenylphosphin/Tetrachlorkohlenstoff, und gegebenenfalls in Gegenwart einer anorganischen Base wie Natriumcarbonat oder einer organischen Base wie Triethylamin oder Pyridin, welche gleichzeitig als Lösungsmittel dienen können, bei Temperaturen zwischen -25°C und 150°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen -10°C und der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels, durchgeführt.

d) Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_a eine R_1NR_2 - oder $R_1N(XR_3)$ -Gruppe, in der R_1 mit Ausnahme des Wasserstoffatoms wie eingangs definiert ist, und R_b eine Cyanogruppe oder eine durch eine C_{1-10} -Alkoxy-carbonylgruppe oder Phenyl- C_{1-3} -alkoxy-carbonylgruppe substituierte Amidinogruppe darstellen:

Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

A, B, W, Y, R_C und R_D wie eingangs definiert sind, R_4 die für R_2 eingangs erwähnten Bedeutungen aufweist oder eine R_3 -X-Gruppe darstellt, wobei R_3 und X wie eingangs erwähnt definiert sind, und

$R_{b'}$ eine Cyanogruppe oder eine durch eine C_{1-10} -Alkoxy-carbonylgruppe oder Phenyl- C_{1-3} -alkoxy-carbonylgruppe substituierte Amidinogruppe darstellt, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

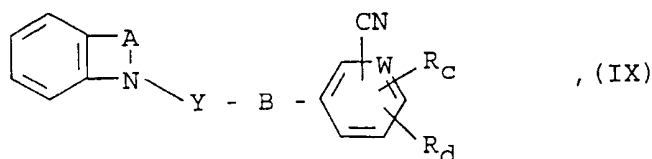
R_1' eine C_{1-5} -Alkylgruppe, welche durch eine Phenyl-, Carboxy-, C_{1-4} -Alkoxy-carbonyl- oder Aminocarbonylgruppe sub-

stituiert sein kann, wobei die Aminogruppe der Aminocarbonylgruppe zusätzlich durch C₁₋₄-Alkyl-, Phenyl-C₁₋₃-alkyl-, Phenyl-, Carboxy-C₁₋₃-alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-C₁₋₃-alkylgruppen mono- oder disubstituiert und die Substituenten gleich oder verschieden sein können, oder eine geradkettige C₂₋₃-Alkylgruppe, die endständig durch eine Di-(C₁₋₃-Alkyl)amino-, Pyrrolidino-, Piperidino- oder Morpholinogruppe substituiert ist, und Z₄ eine Austrittsgruppe wie ein Halogenatom, z. B. ein Chlor- oder Bromatom, darstellen.

Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Wasser, Methylenchlorid, Chloroform, Ether, Tetrahydrofuran, Dioxan oder Dimethylformamid gegebenenfalls in Gegenwart einer anorganischen oder organischen Base, wie Natriumhydroxid, Kaliumcarbonat, Triethylamin oder Pyridin, wobei die beiden letzteren gleichzeitig auch als Lösungsmittel dienen können, bei Temperaturen zwischen -25 und 100°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen -10 und 80°C, durchgeführt.

e) Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_A eine Nitrogruppe und R_B eine Cyanogruppe darstellen:

Nitrierung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

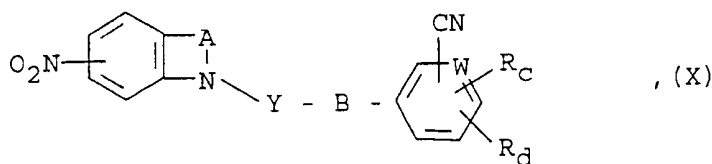
A, B, W, Y, R_C und R_D wie eingangs definiert sind.

Die Nitrierung wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Eisessig oder Tetrahydrofuran in Gegenwart eines Nitrierungsmittels wie verdünnte oder konzentrierte Salpetersäure oder Salpetersäure/Schwefelsäure bei Temperaturen zwischen 0 und

50°C, vorzugsweise bei Raumtemperatur, durchgeführt. Die Nitrrierung kann auch ohne Lösungsmittel durchgeführt werden. Desweiteren kann ein gegebenenfalls erhaltenes Stellungsisomergemisch mittels üblichen Methoden, z. B. mittels Chromatographie, in die einzelnen Isomeren aufgetrennt werden.

f) Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_a eine Aminogruppe und R_b eine Cyanogruppe darstellen:

Reduktion einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

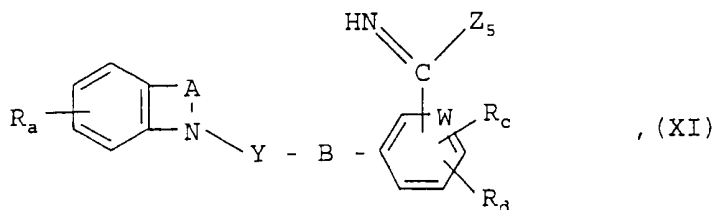
A, B, W, Y, R_C und R_D wie eingangs definiert sind.

Die Reduktion wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Wasser, Wasser/Ethanol, Methanol, Eisessig, Essigsäureethylester oder Dimethylformamid zweckmäßigerweise mit Wasserstoff in Gegenwart eines Hydrierungskatalysators wie Raney-Nickel, Platin oder Palladium/Kohle, mit Metallen wie Eisen, Zinn oder Zink in Gegenwart einer Säure, mit Salzen wie Eisen(II)sulfat, Zinn(II)chlorid, Natriumsulfid, Natriumhydrogensulfit oder Natriumdithionit, oder mit Hydrazin in Gegenwart von Raney-Nickel bei Temperaturen zwischen 0 und 80°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen 20 und 40°C, durchgeführt.

g) Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_b eine Amidinogruppe darstellt:

Umsetzung einer gegebenenfalls im Reaktionsgemisch gebildeten Verbindung der allgemeinen Formel

- 17 -



in der

A, B, W, Y, R_a, R_c und R_d wie eingangs definiert sind und Z₅ eine Alkoxy- oder Aralkoxygruppe wie die Methoxy-, Ethoxy-, n-Propoxy-, Isopropoxy- oder Benzyloxygruppe oder eine Alkylthio- oder Aralkylthiogruppe wie die Methylthio-, Ethylthio-, n-Propylthio- oder Benzylthiogruppe darstellt, mit Ammoniak oder mit dessen Säureadditionssalzen.

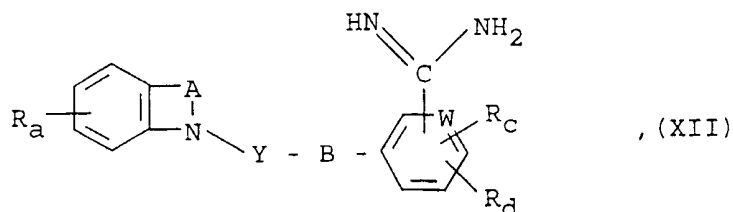
Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, n-Propanol, Wasser, Methanol/Wasser, Tetrahydrofuran oder Dioxan bei Temperaturen zwischen -10 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 120°C, mit einem entsprechenden freien Amin oder mit einem entsprechenden Säureadditionssalz wie beispielsweise den entsprechenden Ammoniumcarbonaten, -acetaten oder -chloriden durchgeführt.

Eine Verbindung der allgemeinen Formel XI erhält man beispielsweise durch Umsetzung eines entsprechenden Nitrils mit einem entsprechenden Alkohol wie Methanol, Ethanol, n-Propanol, Isopropanol oder Benzylalkohol in Gegenwart einer Säure wie Salzsäure oder durch Umsetzung eines entsprechenden Amids mit einem Trialkyloxoniumsalz wie Triethyloxonium-tetrafluorborat in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Tetrahydrofuran oder Dioxan bei Temperaturen zwischen -10 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen 0 und 30°C, oder eines entsprechenden Nitrils mit Schwefelwasserstoff zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Pyridin oder Dimethylformamid und in Gegenwart einer Base wie Triethylamin und anschließender Alkylierung des gebildeten Thioamids mit einem entsprechenden Alkyl- oder Aralkylhalogenid oder durch Umsetzung eines entsprechenden Nitrils mit einem Alkoholat wie Natriummethylat in einem Lösungsmittel wie Dioxan oder Tetra-

hydrofuran, vorzugsweise jedoch in dem entsprechenden Alkohol. Bei den Umsetzungen mit einem Alkohol kann gleichzeitig eine vorhandene Estergruppe umgeestert werden.

h) Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_b eine durch eine C_{1-10} -Alkoxy-carbonylgruppe oder Phenyl- C_{1-3} -alkoxy-carbonylgruppe substituierte Amidinogruppe darstellt:

Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

A, B, W, Y, R_a , R_c und R_d wie eingangs definiert sind, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



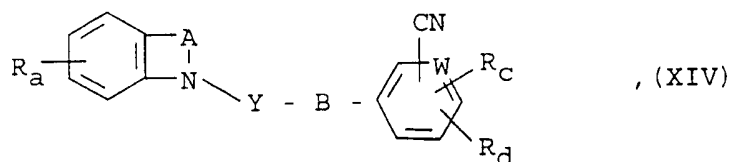
in der

R_4 eine C_{1-10} -Alkyl- oder Phenyl- C_{1-3} -alkylgruppe und Z_6 eine Austrittsgruppe wie ein Halogenatom, z.B. ein Chlor- oder Bromatom, darstellen.

Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran, Methylenchlorid, Chloroform, Dimethylformamid, Wasser oder Gemischen aus diesen Lösungsmitteln gegebenenfalls in Gegenwart einer Base wie Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat oder Natronlauge oder in Gegenwart einer organischen Base wie Triethylamin, N-Ethyl-diisopropylamin, N-Methyl-morpholin oder Pyridin, welche gleichzeitig als Lösungsmittel dienen können, bei Temperaturen zwischen -30 und 100°C , vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen -10 und 60°C , durchgeführt.

i) Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_b eine Aminomethylgruppe darstellt:

Reduktion einer Verbindung der allgemeinen Formel



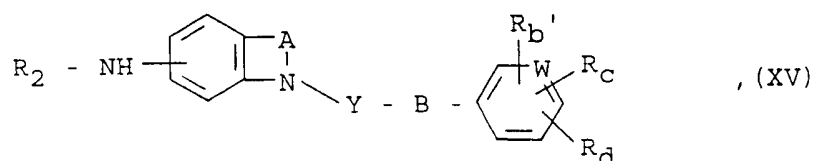
in der

A, B, W, Y, R_a , R_c und R_d wie eingangs definiert sind.

Die Reduktion wird vorzugsweise in einem geeigneten Lösungsmittel wie Methanol, Methanol/Wasser, Methanol/Wasser/Ammoniak, Ethanol, Ether, Tetrahydrofuran, Dioxan oder Dimethylformamid gegebenenfalls unter Zusatz einer Säure wie Salzsäure in Gegenwart von katalytisch angeregtem Wasserstoff, z.B. von Wasserstoff in Gegenwart von Raney-Nickel, Platin oder Palladium/Kohle, oder in Gegenwart eines Metallhydrids wie Natriumborhydrid, Lithiumborhydrid oder Lithiumaluminiumhydrid bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 20 und 80°C, durchgeführt.

j) Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_a eine R_1NR_2 -Gruppe, in der R_1 mit Ausnahme des Wasserstoffatoms wie eingangs definiert ist, und R_b eine Cyanogruppe oder eine durch eine C_{1-10} -Alkoxycarbonylgruppe oder Phenyl- C_{1-3} -alkoxycarbonylgruppe substituierte Amidinogruppe darstellen:

Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



- 20 -

in der

A, B, W, Y, R₂, R_C und R_d wie eingangs definiert sind und R_b' eine Cyanogruppe oder eine durch eine C₁₋₁₀-Alkoxy-carbonylgruppe oder Phenyl-C₁₋₃-alkoxy-carbonylgruppe substituierte Amidinogruppe darstellt, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

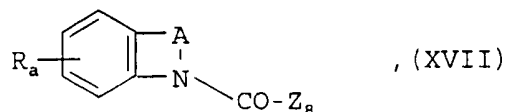
R₁' wie eingangs erwähnt definiert ist und Z₇ eine Austrittsgruppe wie ein Halogenatom, z. B. ein Chlor- oder Bromatom, oder zusammen mit einem Wasserstoffatom des benachbarten Kohlenstoffatoms ein Sauerstoffatom darstellen.

Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Wasser, Methylenchlorid, Chloroform, Ether, Tetrahydrofuran, Dioxan oder Dimethylformamid gegebenenfalls in Gegenwart einer anorganischen oder organischen Base, wie Natriumhydroxid, Kaliumcarbonat, Triethylamin oder Pyridin, wobei die beiden letzteren gleichzeitig auch als Lösungsmittel dienen können, bei Temperaturen zwischen -25 und 100°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen -10 und 80°C, durchgeführt.

Die Umsetzung mit einer Carbonylverbindung der allgemeinen Formel XVI wird vorzugsweise in einem geeigneten Lösungsmittel wie Methanol, Methanol/Wasser, Methanol/Wasser/Ammoniak, Ethanol, Ether, Tetrahydrofuran, Dioxan oder Dimethylformamid gegebenenfalls unter Zusatz einer Säure wie Salzsäure in Gegenwart von katalytisch angeregtem Wasserstoff, z.B. von Wasserstoff in Gegenwart von Raney-Nickel, Platin oder Palladium/-Kohle, oder in Gegenwart eines Metallhydrids wie Natriumborhydrid, Lithiumborhydrid oder Lithiumaluminiumhydrid bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 20 und 80°C, durchgeführt.

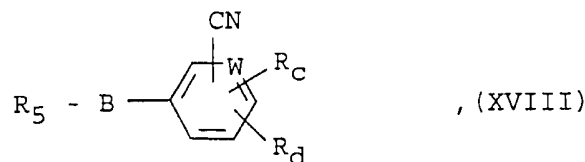
k) Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_b eine Cyanogruppe und Y eine Carbonylgruppe darstellen:

Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

A und R_a wie eingangs definiert sind und Z_8 eine Austrittsgruppe wie ein Halogenatom, z.B. ein Chlor-, Brom- oder Jodatome, darstellt, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

B, W, R_c und R_d wie eingangs definiert sind und R_5 eine gegebenenfalls durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe substituierte Aminogruppe darstellt.

Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Wasser, Methylenchlorid, Chloroform, Ether, Tetrahydrofuran, Dioxan oder Dimethylformamid gegebenenfalls in Gegenwart einer anorganischen oder organischen Base, wie Natriumhydroxid, Kaliumcarbonat, Triethylamin oder Pyridin, wobei die beiden letzteren gleichzeitig auch als Lösungsmittel dienen können, bei Temperaturen zwischen -25 und 100°C , vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen -10 und 80°C , durchgeführt.

Erhält man erfindungsgemäß eine Verbindung der allgemeinen Formel I, in der X eine Carbonylgruppe darstellt, so kann

diese mittels eines schwefeleinführenden Mittels in eine entsprechende Thiocarbonylverbindung übergeführt werden oder

erhält man erfindungsgemäß eine Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_a einen Acylrest enthält, so kann diese mittels Hydrolyse in eine Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_a eine R_1NH -Gruppe darstellt oder in der R_a eine Carboxygruppe enthält, übergeführt werden oder

erhält man erfindungsgemäß eine Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_a eine Carboxy- oder Sulfonsäuregruppe darstellt oder enthält, so kann diese mittels Amidierung in eine entsprechende Amidverbindung der allgemeinen Formel I übergeführt werden.

Die Umsetzung wird mit einem schwefeleinführenden Mittel wie Phosphorpentasulfid oder 2,4-Bis(4-methoxyphenyl)-1,3-di-thia-2,4-diphosphetan-2,4-disulfid zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Toluol oder Xylol bei Temperaturen zwischen 50 und 150°C, z.B. bei der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches, durchgeführt.

Die nachträgliche Hydrolyse erfolgt vorzugsweise hydrolytisch in einem wässrigen Lösungsmittel, z.B. in Wasser, Isopropanol/Wasser, Tetrahydrofuran/Wasser oder Dioxan/Wasser, in Gegenwart einer Säure wie Salzsäure oder Schwefelsäure oder in Gegenwart einer Alkalibase wie Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise bei der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches.

Die nachträgliche Amidierung wird gegebenenfalls in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Methylenchlorid, Dimethylformamid, Benzol, Toluol, Chlorbenzol, Tetrahydrofuran, Benzol/Tetrahydrofuran oder Dioxan mit einem entsprechenden Amin gegebenenfalls in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels, z.B. in Gegenwart von Chlorameisensäureisobutylester, Orthokohlensäuretetraethylester, Orthoessigsäuretrimethyl-

ester, 2,2-Dimethoxypropan, Tetramethoxysilan, Thionylchlorid, Trimethylchlorsilan, Phosphortrichlorid, Phosphorpentoxid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/-N-Hydroxysuccinimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/1-Hydroxy-benzotriazol, 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluorborat, 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluorborat/1-Hydroxy-benzotriazol, N,N'-Carbonyldiimidazol oder Triphenylphosphin/Tetrachlorkohlenstoff, und gegebenenfalls unter Zusatz einer Base wie Pyridin, 4-Dimethylaminopyridin, N-Methyl-morpholin oder Triethylamin zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, durchgeführt.

Die Umsetzung einer entsprechenden reaktionsfähigen Carbon- oder Sulfonsäure wie deren Ester, Imidazolide oder Halogeniden mit einem entsprechenden Amin wird vorzugsweise in einem entsprechenden Amin als Lösungsmittel gegebenenfalls in Gegenwart eines weiteren Lösungsmittels wie Methylenchlorid oder Ether und vorzugsweise in Gegenwart einer tertiären organische Base wie Triethylamin, N-Ethyl-diisopropylamin oder N-Methyl-morpholin bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 50 und 100°C, durchgeführt.

Bei den vorstehend beschriebenen Umsetzungen können gegebenenfalls vorhandene reaktive Gruppen wie Hydroxy-, Carboxy-, Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppen während der Umsetzung durch übliche Schutzgruppen geschützt werden, welche nach der Umsetzung wieder abgespalten werden.

Beispielsweise kommt als Schutzrest für eine Hydroxygruppe die Trimethylsilyl-, Acetyl-, Benzoyl-, tert. Butyl-, Trityl-, Benzyl- oder Tetrahydropyranylgruppe,

als Schutzreste für eine Carboxylgruppe die Trimethylsilyl-, Methyl-, Ethyl-, tert. Butyl-, Benzyl- oder Tetrahydropyranylgruppe und

als Schutzrest für eine Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppe die Acetyl-, Trifluoracetyl-, Benzoyl-, Ethoxycarbonyl-, tert.Butoxycarbonyl-, Benzyloxycarbonyl-, Benzyl-, Methoxybenzyl- oder 2,4-Dimethoxybenzylgruppe und für die Aminogruppe zusätzlich die Phthalylgruppe in Betracht.

Die gegebenenfalls anschließende Abspaltung eines verwendeten Schutzrestes erfolgt beispielsweise hydrolytisch in einem wäßrigen Lösungsmittel, z.B. in Wasser, Isopropanol/Wasser, Tetrahydrofuran/Wasser oder Dioxan/Wasser, in Gegenwart einer Säure wie Trifluoressigsäure, Salzsäure oder Schwefelsäure oder in Gegenwart einer Alkalibase wie Lithiumhydroxid, Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid oder mittels Etherspaltung, z.B. in Gegenwart von Jodtrimethylsilan, bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 10 und 50°C.

Die Abspaltung eines Benzyl-, Methoxybenzyl- oder Benzyloxycarbonylrestes erfolgt jedoch beispielsweise hydrogenolytisch, z.B. mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators wie Palladium/Kohle in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Essigsäureethylester, Dimethylformamid, Dimethylformamid/Aceton oder Eisessig gegebenenfalls unter Zusatz einer Säure wie Salzsäure bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur, und bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 7 bar, vorzugsweise jedoch von 3 bis 5 bar.

Die Abspaltung eines tert. Butyl- oder tert. Butyloxycarbonylrestes erfolgt vorzugsweise durch Behandlung mit einer Säure wie Trifluoressigsäure oder Salzsäure gegebenenfalls unter Verwendung eines Lösungsmittels wie Methylenchlorid, Dioxan oder Ether.

Ferner können die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I in ihre Enantiomeren und/oder Diastereomeren aufgetrennt werden.

So lassen sich beispielsweise die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I, welche in Racematen auftreten, nach an sich bekannten Methoden (siehe Allinger N. L. und Eliel E. L. in "Topics in Stereochemistry", Vol. 6, Wiley Interscience, 1971)) in ihre optischen Antipoden und Verbindungen der allgemeinen Formel I mit mindestens 2 asymmetrischen Kohlenstoffatomen auf Grund ihrer physikalisch-chemischen Unterschiede nach an sich bekannten Methoden, z.B. durch Chromatographie und/oder fraktionierte Kristallisation, in ihre Diastereomeren auftrennen, die, falls sie in racemischer Form anfallen, anschließend wie oben erwähnt in die Enantiomeren getrennt werden können.

Die Enantiomerentrennung erfolgt vorzugsweise durch Säulentrennung an chiralen Phasen oder durch Umkristallisieren aus einem optisch aktiven Lösungsmittel oder durch Umsetzen mit einer, mit der racemischen Verbindung Salze oder Derivate wie z.B. Ester oder Amide bildenden optisch aktiven Substanz, insbesondere Säuren und ihre aktivierten Derivate oder Alkohole, und Trennen des auf diese Weise erhaltenen diastereomeren Salzgemisches oder Derivates, z.B. auf Grund von verschiedenen Löslichkeiten, wobei aus den reinen diastereomeren Salzen oder Derivaten die freien Antipoden durch Einwirkung geeigneter Mittel freigesetzt werden können. Besonders gebräuchliche, optisch aktive Säuren sind z.B. die D- und L-Formen von Weinsäure oder Dibenzoylweinsäure, Di-o-Tolylweinsäure, Äpfelsäure, Mandelsäure, Camphersulfonsäure, Glutaminsäure, Asparaginsäure oder Chinasäure. Als optisch aktiver Alkohol kommt beispielsweise (+)- oder (-)-Menthol und als optisch aktiver Acylrest in Amiden beispielsweise (+) oder (-)-Menthyloxycarbonyl in Betracht.

Desweiteren können die erhaltenen Verbindungen der Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze mit anorganischen oder organischen Säuren, übergeführt werden. Als Säuren kommen

hierfür beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Weinsäure, Maleinsäure oder Methansulfonsäure in Betracht.

Außerdem lassen sich die so erhaltenen neuen Verbindungen der Formel I, falls diese eine Carboxygruppe enthalten, gewünschtenfalls anschließend in ihre Salze mit anorganischen oder organischen Basen, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze, überführen. Als Basen kommen hierbei beispielsweise Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Cyclohexylamin, Ethanolamin, Diethanolamin und Triethanolamin in Betracht.

Die als Ausgangsstoffe verwendeten Verbindungen der allgemeinen Formeln II bis XVIII erhält man nach literaturbekannten Verfahren bzw. sind literaturbekannt.

So erhält man beispielsweise eine Verbindung der allgemeinen Formel II durch Hydrierung einer entsprechenden ungesättigten Verbindung und eine Ausgangsverbindung der allgemeinen Formeln V, VII, IX, X, XI und XIV durch Alkylierung oder Acylierung einer so erhaltenen Verbindung der allgemeinen Formel II.

Wie bereits eingangs erwähnt, weisen die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I und deren Salze wertvolle Eigenschaften auf. So stellen die Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R_b ein Wasserstoffatom, eine Nitro- oder Cyanogruppe darstellt, wertvolle Zwischenprodukte zur Herstellung der übrigen Verbindungen der allgemeinen Formel I dar, und die Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I, in denen R_b eine der vorstehend erwähnten gegebenenfalls substituierten Amino-methyl- oder Amidinogruppen darstellt, sowie deren physiologisch verträglichen Salze wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, insbesondere eine thrombinhemmende und thrombozytenaggregationshemmende Wirkung, eine die Thrombinzeit verlängernde Wirkung und eine Hemmwirkung auf verwandte Serin-

proteasen wie z. B. Trypsin, Plasmin, Urokinase Faktor VIIa, Faktor Xa, Faktor IX, Faktor XI und Faktor XII.

Beispielsweise wurden die Verbindungen

A = 1-[3-(4-Amidino-phenyl)propionyl]-6-butylsulfonamido-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-hydrochlorid,

B = 1-[3-(4-Amidino-phenyl)-propionyl]-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-6-carbonsäure-methyl-N-phenyl-amid,

C = 1-[3-(4-Amidino-phenyl)-propionyl]-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-6-carbonsäure-diethylamid,

D = N-Benzyl-N-{1-[3-(4-amidino-phenyl)-propionyl]-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-6-yl}-acetamid,

E = ({1-[3-(4-Amidino-phenyl)-propionyl]-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-6-carbonyl}-phenyl-amino)-essigsäure,

F = 1-[3-(4-Amidino-phenyl)propionyl]-6-phenylsulfonamido-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-hydrochlorid,

G = (i) 1-[3-(4-Amidino-phenyl)propionyl]-6-(N-carboxymethyl-phenylsulfonamido)-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin,

H = [{1-[3-(4-Amidino-phenyl)-propionyl]-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-6-yl}-(naphthalin-1-sulfonyl)-amino]-essigsäure und

I = [{1-[3-(4-Amidino-phenyl)-propionyl]-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-6-yl}-(chinolin-8-sulfonyl)-amino]-essigsäure

auf ihre Wirkung auf die Thrombinzeit wie folgt untersucht:

Material: Plasma, aus humanem Citratblut.

Test-Thrombin (Rind), 30 U/ml, Behring Werke,
Marburg

Diethylbarbituratacetat-Puffer, ORWH 60/61, Behring
Werke, Marburg
Biomatic B10 Koagulometer, Sarstedt

Durchführung:

Die Bestimmung der Thrombinzeit erfolgte mit einem Biomatic B10-Koagulometer der Firma Sarstedt.

Die Testsubstanz wurde in die vom Hersteller vorgeschriebenen Testgefäßen mit 0,1 ml humanem Citrat-Plasma und 0,1 ml Diethylbarbiturat-Puffer (DBA-Puffer) gegeben. Der Ansatz wurde für eine Minute bei 37°C inkubiert. Durch Zugabe von 0,3 U Test-Thrombin in 0,1 ml DBA-Puffer wurde die Gerinnungsreaktion gestartet. Gerätebedingt erfolgt mit der Eingabe von Thrombin die Messung der Zeit bis zur Gerinnung des Ansatzes. Als Kontrolle dienten Ansätze bei denen 0,1 ml DBA-Puffer zugegeben wurden.

Gemäß der Definition wurde über eine Dosis-Wirkungskurve die effective Substanzkonzentration ermittelt, bei der die Thrombinzeit gegenüber der Kontrolle verdoppelt wurde.

Die nachfolgende Tabelle enthält die gefundenen Werte:

Substanz	Thrombinzeit (ED ₂₀₀ in μ M)
A	0,08
B	0,02
C	0,10
D	0,05
E	0,04
F	0,04
G	0,03
H	0,02
I	0,03

- 29 -

Desweiteren konnten an Ratten bei der Applikation der vorstehenden Verbindungen bis zu einer Dosis von 20 mg/kg i.v. oder 100 mg/kg p.o. keine toxischen Nebenwirkungen beobachtet werden. Die Verbindungen sind demnach gut verträglich.

Aufgrund ihrer pharmakologischen Eigenschaften eignen sich die neuen Verbindungen und deren physiologisch verträglichen Salze zur Vorbeugung und Behandlung venöser und arterieller thrombotischer Erkrankungen, wie zum Beispiel der Behandlung von tiefen Beinvenen-Thrombosen, der Verhinderung von Reocclusionen nach Bypass-Operationen oder Angioplastie (PT(C)A), sowie der Occlusion bei peripheren arteriellen Erkrankungen wie Lungenembolie, der disseminierten intravaskulären Gerinnung, der Prophylaxe der Koronarthrombose, der Prophylaxe des Schlaganfalls und der Verhinderung der Occlusion von Shunts. Zusätzlich sind die erfindungsgemäßen Verbindungen zur antithrombotischen Unterstützung bei einer thrombolytischen Behandlung, wie zum Beispiel mit rt-PA oder Streptokinase, zur Verhinderung der Langzeitrestenose nach PT(C)A, zur Verhinderung der Metastasierung und des Wachstums von koagulationsabhängigen Tumoren und von fibrinabhängigen Entzündungsprozessen geeignet.

Die zur Erzielung einer entsprechenden Wirkung erforderliche Dosierung beträgt zweckmäßigerweise bei intravenöser Gabe 0,1 bis 50 mg/kg, vorzugsweise 0,5 bis 30 mg/kg, und bei oraler Gabe 1 bis 100 mg/kg, vorzugsweise 0,5 bis 50 mg/kg, jeweils 1 bis 4 x täglich. Hierzu lassen sich die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen der Formel I, gegebenenfalls in Kombination mit anderen Wirksubstanzen, zusammen mit einem oder mehreren inerten üblichen Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln, z.B. mit Maisstärke, Milchezucker, Rohrzucker, mikrokristalliner Zellulose, Magnesiumstearat, Polyvinylpyrrolidon, Zitronensäure, Weinsäure, Wasser, Wasser/Ethanol, Wasser/Glycerin, Wasser/Sorbit, Wasser/Polyethylenglykol, Propylenglykol, Cetylstearylalkohol, Carboxymethylcellulose oder fetthaltigen Substanzen wie Hartfett oder deren geeigneten Gemischen,

- 30 -

in übliche galenische Zubereitungen wie Tabletten, Dragées, Kapseln, Pulver, Suspensionen oder Zäpfchen einarbeiten.

- Die nachfolgenden Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern:

Herstellung der Ausgangsverbindungen:Beispiel I3-(4-Cyano-phenyl)propionsäure

100,1 g (0,578 Mol) 4-Cyano-zimtsäure werden in 1400 ml 1N Kaliumcarbonat-Lösung aufgenommen und über Palladium-Kohle bei 5 bar während 2,5 Stunden hydriert. Anschließend stellt man die Lösung leicht sauer und saugt den Niederschlag ab, der dann im Umlufttrockenschrank getrocknet wird.

Ausbeute: 90,8 g (89,6% der Theorie),

Schmelzpunkt: 137-139°C

Beispiel II6-Phenylsulfonamido-chinolin

61,5 g (0,426 Mol) 6-Amino-chinolin werden in 210 ml Pyridin gelöst und unter Eiskühlung mit 82,8 g (0,469 Mol) Benzolsulfonsäurechlorid versetzt. Anschließend erwärmt man die Lösung auf 100°C und läßt nach 20 Minuten langsam auf 45°C abkühlen. Dann gibt man 85 ml 6N Natronlauge zu und engt zur Trockene ein. Der verbleibende Niederschlag wird erst mit Wasser, dann mit Ethanol gewaschen und anschließend getrocknet.

Ausbeute: 106,6 g (87,9% der Theorie),

Schmelzpunkt: 219-221°C

Analog werden hergestellt:

(1) 6-(2-Naphthyl-sulfonamido)-chinolin

Schmelzpunkt: 152°C

(2) 6-(1-Naphthyl-sulfonamido)-chinolin

Schmelzpunkt: 248°C

- 32 -

(3) 6-(4-Fluor-phenylsulfonamido)-chinolin
Schmelzpunkt: 220-221°C

(4) 6-Butylsulfonamido-chinolin
Schmelzpunkt: 82-84°C

(5) 5-Phenylsulfonamido-chinolin
Schmelzpunkt: 112°C

(6) 7-Phenylsulfonamido-chinolin
Schmelzpunkt: 185-187°C

(7) 7-Benzylsulfonamido-chinolin
R_f-Wert: 0,73 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

(8) 6-Benzylcarboxamido-chinolin
Schmelzpunkt: 146-149°C

(9) 6-Phenylsulfonamido-2-methyl-chinolin
R_f-Wert: 0,61 (Kieselgel; Essigester)

(10) 6-Benzylsulfonamido-chinolin
Schmelzpunkt: 179-181°C

(11) 6-Benzoylamino-chinolin
Schmelzpunkt: 155-158°C

(12) 6-(4-Chlor-phenylsulfonamido)-chinolin

(13) 6-(4-Brom-phenylsulfonamido)-chinolin

(14) 6-(3-Chlor-phenylsulfonamido)-chinolin

(15) 6-(3-Brom-phenylsulfonamido)-chinolin

(16) 6-(4-Methyl-phenylsulfonamido)-chinolin

Beispiel III6-(N-Methyl-phenylsulfonamido)-chinolin

4,0 g 6-Phenylsulfonamido-chinolin werden in 50 ml Dimethylsulfoxid gelöst und bei Raumtemperatur mit 1,83 g Kalium-tert.butylat versetzt. Dann tropft man 2,13 g Methyljodid zu und läßt über Nacht weiterrühren. Anschließend wird auf 300 ml Eiswasser gegossen und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phase wird getrocknet und eingeengt. Ausbeute: 3,0 g (71,8% der Theorie), Schmelzpunkt: 101-103°C

Analog werden hergestellt:

- (1) 6-[N-(2-Phenylethyl)-phenylsulfonamido]chinolin
- (2) 6-[N-(Ethoxycarbonylmethyl)-phenylsulfonamido]chinolin

Beispiel IV6-Phenylsulfonamido-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin

106,6 g (0,375 Mol) 6-Phenylsulfonamido-chinolin werden in 1400 ml Eisessig gelöst und über 17 g Platinoxid bei 3 bar während 70 Minuten hydriert. Anschließend wird vom Katalysator abgesaugt, eingeengt und der Rückstand mit wenig Ethanol gewaschen und getrocknet. Ausbeute: 98,4 g (91,0% der Theorie), Schmelzpunkt: 160-162°C

Analog werden hergestellt:

- (1) 6-(2-Naphthyl-sulfonamido)-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin
Schmelzpunkt: 152-154°C
- (2) 6-(1-Naphthyl-sulfonamido)-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin
Schmelzpunkt: 175-176°C

(3) 6-(4-Fluor-phenylsulfonamido)-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin
Schmelzpunkt: 85°C

(4) 6-Butylsulfonamido-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin
 $C_{13}H_{20}N_2O_2S$ (268,36)
Ber.: C 58,18 H 7,51 N 10,43
Gef.: 57,95 7,70 10,22

(5) 6-(N-Methyl-phenylsulfonamido)-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin

(6) 7-Benzylsulfonamido-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin
 R_f -Wert: 0,72 (Kieselgel; Essigester)

(7) 5-Phenylsulfonamido-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin
 R_f -Wert: 0,82 (Kieselgel; Essigester)

(8) 7-Phenylsulfonamido-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin
 R_f -Wert: 0,83 (Kieselgel; Essigester)

(9) 6-Phenylacetyl-amino-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin
Schmelzpunkt: 116-118°C

(10) 2-Methyl-6-phenylsulfonamido-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin
 R_f -Wert: 0,66 (Kieselgel; Toluol/Essigester = 6:4)

(11) 6-Benzylsulfonamido-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin

(12) 6-Benzoylamino-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin
Schmelzpunkt: 150-153°C

(13) 6-(4-Fluor-phenylsulfonamido)-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin
Schmelzpunkt: 85°C

- 35 -

(14) 6-n-Butylsulfonamido-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin

$C_{13}H_{20}N_2O_2S$ (268,38)

Ber.: C 58,18 H 7,57 N 10,43

Gef.: 57,95 7,70 10,22

(15) 6-[N-(2-Phenylethyl)-phenylsulfonamido]-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin

R_f -Wert: 0,60 (Kieselgel; Essigester/Petrolether = 1:1)

(16) 6-[N-(Ethoxycarbonylmethyl)-phenylsulfonamido]-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin

(17) 6-(4-Chlor-phenylsulfonamido)-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin

(18) 6-(4-Brom-phenylsulfonamido)-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin

(19) 6-(3-Chlor-phenylsulfonamido)-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin

(20) 6-(3-Brom-phenylsulfonamido)-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin

(21) 6-(4-Methyl-phenylsulfonamido)-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin

(22) 6-Morpholinocarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin

Hergestellt aus der gemäß Beispiel VII(6) hergestellten Verbindung

Ausbeute: 96% der Theorie,

R_f -Wert: 0,64 (Kieselgel; Essigsäureethylester)

(23) 6-Piperidinocarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin

Hergestellt aus der gemäß Beispiel VII hergestellten Verbindung

Ausbeute: 36% der Theorie,

R_f -Wert: 0,57 (Kieselgel; Essigsäureethylester)

- 36 -

(24) 6-Benzylaminocarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin

Hergestellt aus der gemäß Beispiel VII(1) hergestellten Verbindung

Ausbeute: 50% der Theorie,

R_f-Wert: 0,89 (Kieselgel; Essigsäureethylester)

(25) 6-(N-Methyl-phenylaminocarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin

Hergestellt aus der gemäß Beispiel VII(2) hergestellten Verbindung

Ausbeute: 62% der Theorie,

R_f-Wert: 0,84 (Kieselgel; Essigsäureethylester)

(26) 6-Diethylaminocarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin

Ausbeute: 98% der Theorie,

Hergestellt aus der gemäß Beispiel VII(3) hergestellten Verbindung

R_f-Wert: 0,60 (Kieselgel; Essigsäureethylester)

(27) 6-(3',5'-Dimethyl-piperidinocarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin

Hergestellt aus der gemäß Beispiel VII(4) hergestellten Verbindung

Ausbeute: 97% der Theorie,

R_f-Wert: 0,67 (Kieselgel; Essigsäureethylester)

(28) 6-Methoxycarbonyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin

Hergestellt aus Chinolin-6-carbonsäuremethylester (Hergestellt analog J.Amer.Chem.Soc.68, 2721 (1946))

Ausbeute: 60% der Theorie

(29) 6-(4'-Methylpiperidinocarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin

Hergestellt aus der gemäß Beispiel VII(5) hergestellten Verbindung

Ausbeute: 96% der Theorie,

R_f-Wert: 0,67 (Kieselgel; Essigsäureethylester)

Beispiel V6-Trifluoracetyl-amino-chinolin

7,2 g (0,05 Mol) 6-Amino-chinolin und 14,2 g (0,11 Mol) N,N-Diisopropyl-ethylamin werden in 100 ml Methylenchlorid gelöst. Anschließend tropft man bei ca. 0°C 11,55 g (0,055 Mol) Trifluoressigsäureanhydrid zu und rührt bei dieser Temperatur 1 Stunde. Der ausgefallene Niederschlag wird abgesaugt und mit Methylenchlorid und Wasser gewaschen und dann getrocknet. Die Mutterlauge wird dreimal mit Methylenchlorid extrahiert, dann wird die organische Phase abgetrennt, über Natriumsulfat getrocknet, einrotiert und mit dem oben erhaltenen Niederschlag vereinigt.

Ausbeute: 10,69 g (89,0% der Theorie),

Schmelzpunkt: 183-185°C

Beispiel VI6-Trifluoracetyl-amino-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin

2,4 g (0,01 Mol) 6-Trifluoracetyl-amino-chinolin werden in 20 ml Eisessig gelöst und mit 0,6 g Platinoxid bei 3 bar während 1 Stunde hydriert. Anschließend wird der Katalysator abgesaugt und die Lösung eingeeengt. Der Rückstand wird mit wenig Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 1,79 g (74% der Theorie)

Schmelzpunkt: 95-97°C

Beispiel VII6-Piperidinocarbonyl-chinolin

3,0 g Chinolin-6-carbonsäurechlorid (Hergestellt analog J. Med. Chem. 38, 3094-3105 (1995)) werden in 70 ml Pyridin mit 4,25 ml Piperidin bei Raumtemperatur versetzt und 20 Minuten gerührt. Anschließend wird eingeeengt, der Rückstand in wenig

Wasser aufgenommen und mit Methylenchlorid extrahiert. Die organische Phase wird eingengt und über eine Kieselgelsäule mit Essigsäureethylester filtriert.

Ausbeute: 2,1 g (52% der Theorie),

R_f-Wert: 0,24 (Kieselgel; Essigsäureethylester)

Analog werden hergestellt:

(1) 6-Benzylaminocarbonyl-chinolin

Ausbeute: 73% der Theorie,

R_f-Wert: 0,45 (Kieselgel; Essigsäureethylester)

(2) 6-(N-Methyl-phenylaminocarbonyl)-chinolin

Ausbeute: 83% der Theorie,

R_f-Wert: 0,49 (Kieselgel; Essigsäureethylester)

(3) 6-Diethylaminocarbonyl-chinolin

Ausbeute: 72% der Theorie,

R_f-Wert: 0,24 (Kieselgel; Essigsäureethylester)

(4) 6-(3',5'-Dimethyl-piperidinocarbonyl)-chinolin

Ausbeute: 33% der Theorie,

R_f-Wert: 0,25 (Kieselgel; Essigsäureethylester)

(5) 6-(4'-Methylpiperidinocarbonyl)-chinolin

Ausbeute: 50% der Theorie,

R_f-Wert: 0,21 (Kieselgel; Essigsäureethylester)

(6) 6-Morpholinocarbonyl-chinolin

Ausbeute: 69% der Theorie,

R_f-Wert: 0,22 (Kieselgel; Essigsäureethylester)

Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I:Beispiel 11-[3-(4-Cyano-phenyl)propionyl]-5-nitro-2,3-dihydro-indol

1,6 g 5-Nitro-2,3-dihydro-indol werden in 40 ml Methylenchlorid gelöst, anschließend mit 1,5 ml Triethylamin und dann mit 1,93 g 3-(4-Cyano-phenyl)propionsäurechlorid in 4 ml Methylenchlorid versetzt. Nachdem man über Nacht gerührt hat, wird zur Trockene eingeeengt. Das Produkt (3 g, 93 % der Theorie) wird ohne weitere Reinigung verarbeitet.

Analog werden hergestellt:

(1) 1-[3-(4-Cyano-phenyl)propionyl]-3-methyl-6-phenylsulfon-amido-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin

Ausbeute: 94 % der Theorie,

R_f-Wert: 0,67 (Kieselgel; Toluol/Essigester = 6:4)

(2) 1-[3-(4-Cyano-phenyl)propionyl]-2,3,4,5-tetrahydro-benzob[azepin

Ausbeute: 82 % der Theorie,

R_f-Wert: 0,55 (Kieselgel; Toluol/Essigester = 7:3)

(3) 1-[3-(4-Cyano-phenyl)propionyl]-4-methyl-6-nitro-tetrahydro-chinolin

Hergestellt aus 3-(4-Cyano-phenyl)propionylchlorid und 4-Methyl-6-nitro-tetrahydro-chinolin

Ausbeute: 55 % der Theorie,

R_f-Wert: 0,45 (Kieselgel; Toluol/Essigester = 9:1)

Beispiel 25-Amino-1-[3-(4-cyano-phenyl)propionyl]-2,3-dihydro-indol

2 g 1-[3-(4-Cyano-phenyl)propionyl]-5-nitro-2,3-dihydro-indol werden in 100 ml Methanol/Methylenchlorid gelöst und bei 3 bar über Palladiumkohle hydriert. Dann wird eingeeengt.

Ausbeute: 2 g (74 % der Theorie),

R_f-Wert: 0,20 (Kieselgel; Toluol/Essigester = 6:4)

Analog werden hergestellt:

(1) 6-Amino-1-[3-(4-cyano-phenyl)propionyl]-3-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin

Hergestellt aus der gemäß Beispiel 3(1) hergestellten Verbindung

Ausbeute: 60 % der Theorie,

R_f-Wert: 0,35 (Kieselgel; Toluol/Essigester = 8:2)

(2) 7-Amino-1-[3-(4-cyano-phenyl)-propionyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin

Hergestellt aus der gemäß Beispiel 3 hergestellten Verbindung

Ausbeute: 74 % der Theorie,

R_f-Wert: 0,13 (Kieselgel; Toluol/Essigester = 7:3)

(3) 6-Amino-1-[3-(4-cyano-phenyl)propionyl]-4-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin

Ausbeute: 75 % der Theorie,

Schmelzpunkt: sintert ab 80°C

(4) 1-[3-(2-Amino-4-cyanophenyl)propionyl]-6-phenylsulfonyl-amino-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin

Hergestellt aus der gemäß Beispiel 9(28) hergestellten Verbindung

Ausbeute: 67 % der Theorie,

R_f-Wert: 0,58 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 4:1)

Beispiel 3

1-[3-(4-Cyano-phenyl)propionyl]-7-nitro-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin

3 g 1-[3-(4-Cyano-phenyl)propionyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin (siehe Beispiel 1(2)) werden in 17 ml Eisessig gelöst und mit 1 ml Salpetersäure in 3 ml Eisessig über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird eingeeengt und der Rückstand in Wasser aufgenommen und 3 mal mit Methylenchlorid extrahiert. Die organische Phase wird getrocknet, eingeeengt und der Rückstand mit Toluol/Essigester = 8:2 über eine Kieselgelsäule chromatographiert.

Ausbeute: 1,2 g (35 % der Theorie),

Schmelzpunkt: ab 127°C

Analog wird hergestellt:

(1) 1-[3-(4-Cyano-phenyl)propionyl]-3-methyl-6-nitro-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin

Ausbeute: 85 % der Theorie,

R_f-Wert: 0,72 (Kieselgel; Toluol/Essigester = 8:2)

Beispiel 4

1-[3-(4-Cyano-phenyl)propionyl]-6-trifluoracetylamino-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin

10 g (0,057 Mol) 3-(4-Cyano-phenyl)propionsäure und 6,6 g (0,065 Mol) N-Methyl-morpholin werden in 250 ml Tetrahydrofuran gelöst und auf -20°C abgekühlt. Dann werden 8,2 g (0,06 Mol) Chlorameisensäure-isobutylester zugetropft. Anschließend gibt man 13,9 g (0,057 Mol) 6-(Trifluoracetyl-amino)-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin in 200 ml Tetrahydrofuran zu und läßt die Lösung über Nacht auf Raumtemperatur erwärmen. Dann wird mit 200 ml Essigester verdünnt und mit 2 x 80 ml 0,5 N Salzsäure und dann 100 ml Natriumhydrogencarbonatlösung

- 42 -

gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt.

Ausbeute: 16 g (70 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 151-152°C

$C_{21}H_{18}F_3N_3O_2$ (401,39)

Ber.: C 62,83 H 4,51 N 10,46

Gef.: 62,45 4,55 10,44

Beispiel 5

6-Amino-1-[3-(4-cyano-phenyl)propionyl]-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin

16 g 1-[3-(4-Cyano-phenyl)propionyl]-6-trifluoracetylamino-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin werden in 70 ml Methanol und 50 ml Dioxan gelöst und mit 200 ml 1N Natronlauge 2 Stunden bei 40°C gerührt. Dann wird mit Methylenchlorid extrahiert, die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt.

Ausbeute: 10,7 g (88 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 180-200°C

$C_{19}H_{19}N_3O$ (305,38)

Ber.: C 74,72 H 6,27 N 13,75

Gef.: 74,41 6,37 13,56

Beispiel 6

6-(N-Ethoxycarbonylmethyl-amino)-1-[3-(4-cyano-phenyl)-propionyl]-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin

10,7 g (35 mMol) 6-Amino-1-[3-(4-cyano-phenyl)-propionyl]-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin werden mit 9,2 ml (53 mMol) N-Ethyl-diisopropylamin in 70 ml Dimethylformamid gelöst und unter Eiskühlung mit 9 g (42 mMol) Iodessigsäureethylester versetzt. Die Lösung wird über Nacht gerührt und dann auf Wasser gegossen, mit Essigsäureethylester extrahiert und die organische Phase einrotiert.

- 43 -

Ausbeute: 12,7 g (92 % der Theorie),
Schmelzpunkt: 117-119°C

Analog werden hergestellt:

(1) 6-(N-Ethoxycarbonylmethyl-benzylamino)-1-[3-(4-cyano-phenyl)-propionyl]-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin

Hergestellt aus 6-Benzylamino-1-[3-(4-cyano-phenyl)-propionyl]-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin (siehe Beispiel 14) und Jodessigsäureethylester

Ausbeute: 91 % der Theorie,

R_f-Wert: 0,36 (Kieselgel; Methylenchlorid/Essigester 19:1)

(2) 6-[N-Ethoxycarbonylmethyl-(naphthalin-2-ylmethyl)-amino]-1-[3-(4-cyano-phenyl)-propionyl]-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin

Hergestellt aus 6-[(Naphthalin-2-ylmethyl)-amino]-1-[3-(4-cyano-phenyl)-propionyl]-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin (siehe Beispiel 14(2)) und Jodessigsäureethylester

Schmelzpunkt: Öl

Ausbeute: 93 % der Theorie,

(3) 6-[N-Ethoxycarbonylmethyl-(naphthalin-1-ylmethyl)-amino]-1-[3-(4-cyano-phenyl)-propionyl]-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin

Hergestellt aus 6-[(Naphthalin-1-ylmethyl)-amino]-1-[3-(4-cyano-phenyl)-propionyl]-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin (siehe Beispiel 14(1)) und Jodessigsäureethylester

Schmelzpunkt: 80°C

Ausbeute: 96 % der Theorie,

(4) 1-[3-(4-Cyano-phenyl)-propionyl]-6-(N-ethoxycarbonylmethyl-2,2-diphenyl-ethylamino)-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin

Hergestellt aus 1-[3-(4-Cyano-phenyl)-propionyl]-6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin (siehe Beispiel 14(4)) und Jodessigsäureethylester

Ausbeute: 93 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 156-158°C

Beispiel 7

1-[3-(4-Cyano-phenyl)-propionyl]-6-[N-ethoxycarbonylmethyl-(isochinolin-5-sulfonyl)-amino]-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin

2,8 g 1-[3-(4-Cyano-phenyl)-propionyl]-6-(isochinolin-5-sulfonylamido)-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin (siehe Beispiel 10(14)) werden in 40 ml Dimethylsulfoxid gelöst, mit 670 mg Kalium-tert.butylat versetzt und 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Dann werden 1,0 g Bromessigsäureethylester zugegeben und die Lösung über Nacht gerührt. Anschließend wird auf Eiswasser gegossen, mit Essigester 3 x extrahiert und die organische Phase getrocknet und einrotiert.

Ausbeute: 2,1 g (64 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 116-117°C

Analog werden hergestellt:

(1) 1-[3-(4-Cyano-phenyl)-propionyl]-6-(N-ethoxycarbonylmethyl-n-butylsulfonylamino)-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin
Hergestellt aus der gemäß Beispiel 9(4) hergestellten Verbindung

Ausbeute: 77 % der Theorie,

Schmelzpunkt: Öl

(2) 1-[(4-Cyano-phenoxy)-acetyl]-6-(N-ethoxycarbonylmethyl-1-naphthalinsulfonylamido)-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin
Hergestellt aus der gemäß Beispiel 9(27) hergestellten Verbindung

Ausbeute: 77 % der Theorie,

C₃₂H₂₉N₃O₆S (583,61)

Ber.:	C	65,85	H	5,00	N	7,19
-------	---	-------	---	------	---	------

Gef.:		65,31		5,15		7,02
-------	--	-------	--	------	--	------

(3) 6-[N-(3-Methoxycarbonylpropyl)-naphth-1-yl-sulfonylamido]-1-[3-(4-benzyloxycarbonylamidino-phenyl)-propionyl]-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin

Hergestellt aus 6-(Naphth-1-yl-sulfonylamido)-1-[3-(4-benzyloxycarbonylamidino-phenyl)-propionyl]-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin (siehe Beispiel 32) und 4-Brombuttersäuremethylester
Ausbeute: 79 % der Theorie,

(4) 6-[N-(2-Ethoxycarbonylethyl)-naphth-1-yl-sulfonylamido]-1-[3-(4-benzyloxycarbonylamidino-phenyl)-propionyl]-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin

Hergestellt aus 6-(Naphth-1-yl-sulfonylamido)-1-[3-(4-benzyloxycarbonylamidino-phenyl)-propionyl]-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin (siehe Beispiel 32) und 2-Brompropionsäureethylester
Ausbeute: 72 % der Theorie,

R_f-Wert: 0,24 (Kieselgel; Methylenchlorid/Essigester = 8:2)

(5) 6-[N-Methyl-(naphth-1-yl-sulfonyl)-amido]-1-[3-(4-benzyloxycarbonylamidino-phenyl)-propionyl]-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin

Hergestellt aus 6-[(Naphth-1-yl-sulfonyl)-amido]-1-[3-(4-benzyloxycarbonylamidino-phenyl)-propionyl]-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin und Methyliodid

Ausbeute: 68 % der Theorie,

R_f-Wert: 0,57 (Kieselgel; Methylenchlorid/Essigester = 7:3)

(6) 6-[N-Benzyl-(naphth-1-yl-sulfonyl)-amido]-1-[3-(4-benzyloxycarbonylamidino-phenyl)-propionyl]-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin

Hergestellt aus 6-[(Naphth-1-yl-sulfonyl)-amido]-1-[3-(4-benzyloxycarbonylamidino-phenyl)-propionyl]-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin und Benzylbromid

Ausbeute: 72 % der Theorie,

R_f-Wert: 0,44 (Kieselgel; Methylenchlorid/Essigester = 7:3)

(7) 6-[N-Ethoxycarbonylmethyl-(naphth-1-yl-sulfonyl)-amido]-1-[3-(4-benzyloxycarbonylamidino-phenyl)-propionyl]-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin

Hergestellt aus 6-[(Naphth-1-yl-sulfonyl)-amido]-1-[3-(4-benzyloxycarbonylamidino-phenyl)-propionyl]-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin und Bromessigsäureethylester

Ausbeute: 83 % der Theorie,

(8) 1-[3-(4-Benzylloxycarbonylamidino-phenyl)-propionyl]-6-[N-(naphth-1-yl-sulfonyl)-N,N-(di(methoxycarbonylmethyl)-amino-carbonylmethyl)-amino]-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin

Hergestellt aus der gemäß Beispiel 32 hergestellten Verbindung und Bromacetylmethoxycarbonylmethylamino-essigsäuremethylester

Ausbeute: 59 % der Theorie,

R_f-Wert: 0,27 (Kieselgel; Essigester/Petrolether = 4:1)

Beispiel 8

1-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-6-methylamino-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin

10,5 g (34 mMol) 1-(3-Cyanophenyl-propionyl)-6-amino-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin werden mit 40 ml Triethylorthoformiat und 1 ml Trifluoressigsäure 6 Stunden gekocht und dann einrotiert. Den Rückstand nimmt man in 50 ml Ethanol auf und gibt bei 0°C 1,45 g Natriumcyanborhydrid in Portionen zu. Diese Lösung läßt man bei Raumtemperatur über Nacht rühren und erhitzt dann 4 Stunden am Rückfluß. Schließlich wird mit Eiswasser verdünnt und mit Salzsäure sauer gestellt. Anschließend neutralisiert man mit Ammoniak, extrahiert mit Methylenchlorid, trocknet die organische Phase und dampft sie ein. Der Rückstand wird über Kieselgel mit Methylenchlorid/Essigester 8:2 chromatografiert.

Ausbeute: 5,4 g (49 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 120°C

C₂₀H₂₁N₃O (319,40)

- 47 -

Ber.:	C	75,20	H	6,62	N	13,15
Gef.:		75,02		6,73		12,98

Beispiel 9

1-[3-(4-Cyano-phenyl)propionyl]-6-phenylsulfonamido-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin

4,6 g 3-(4-Cyano-phenyl)propionsäure werden mit 2,8 g N-Methyl-morpholin in 120 ml Tetrahydrofuran gelöst und auf -35°C abgekühlt. Zu dieser Lösung gibt man 3,6 ml Chlorameisensäureisobutylester, setzt das Rühren während einer halben Stunde fort und gibt dann bei -40°C 7,2 g 6-Phenylsulfonamido-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin (siehe Beispiel IV) zu. Nach 2 Stunden läßt man die Lösung langsam auf Raumtemperatur erwärmen und rührt weiter über Nacht. Dann wird eingeengt und der Rückstand wird in Essigester und Wasser aufgenommen. Die organische Phase wird nochmals mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingeengt. Das verbleibende Öl wird über eine Kieselsäule mit Essigester/Petrolether (7:3) chromatographiert. Ausbeute: 10,3 g (92,4 % der Theorie), Schmelzpunkt: 87-89°C

C₂₅H₂₃N₃O₃S (445,54)

Ber.: C 67,40 H 5,20 N 9,43 S 7,20

Gef.: 67,47 5,61 9,09 7,38

Analog werden hergestellt:

(1) 1-[3-(4-Cyano-phenyl)propionyl]-6-(2-naphthyl-sulfonamido)-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin

Hergestellt aus der gemäß Beispiel IV(1) hergestellten Verbindung

Ausbeute: 68 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 70°C

C₂₉H₂₅N₃O₃S (495,60)

Ber.: C 70,28 H 5,08 N 8,48

Gef.: 70,42 5,30 8,21

(2) 1-[3-(4-Cyano-phenyl)propionyl]-6-(1-naphthyl-sulfonamido)-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin

Hergestellt aus der gemäß Beispiel IV(2) hergestellten Verbindung

Ausbeute: 14 % der Theorie,

R_f-wert: 0,56 (Kieselgel; Toluol/Essigester = 1:1)

(3) 1-[3-(4-Cyano-phenyl)propionyl]-6-(4-fluor-phenylsulfonamido)-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin

Hergestellt aus der gemäß Beispiel IV(3) hergestellten Verbindung

Ausbeute: 64 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 62-64°C

C₂₅H₂₂FN₃O₃S (463,53)

Ber.: C 64,78 H 4,78 N 9,07

Gef.: 65,00 5,16 8,73

(4) 6-(n-Butylsulfonamido)-1-[3-(4-cyano-phenyl)propionyl]-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin

Hergestellt aus der gemäß Beispiel IV(4) hergestellten Verbindung

Ausbeute: 53 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 138-140°C

(5) 1-[3-(4-Cyano-phenyl)propionyl]-5-phenylsulfonamido-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin

Hergestellt aus der gemäß Beispiel IV(7) hergestellten Verbindung

R_f-Wert: 0,32 (Kieselgel; Toluol/Essigester = 6:4)

(6) 1-[3-(4-Cyano-phenyl)propionyl]-7-phenylsulfonamido-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin

Hergestellt aus der gemäß Beispiel IV(8) hergestellten Verbindung

Schmelzpunkt: 74-76°C

(7) 7-Benzylsulfonamido-1-[3-(4-cyano-phenyl)propionyl]-
1,2,3,4-tetrahydro-chinolin

Hergestellt aus der gemäß Beispiel IV(6) hergestellten Verbindung

Schmelzpunkt: 177-180°C

(8) 1-[3-(4-Cyano-phenyl)propionyl]-6-(N-methyl-phenylsulfon-
amido)-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin

Hergestellt aus der gemäß Beispiel IV(5) hergestellten Verbindung

Ausbeute: 74 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 114-116°C

C₂₆H₂₅N₃O₃S (459,57)

Ber.: C 67,95 H 5,48 N 9,14 S 6,98

Gef.: 68,02 5,56 9,25 7,04

(9) 1-[3-(4-Cyano-phenyl)propionyl]-6-phenylacetylamino-
1,2,3,4-tetrahydro-chinolin

Hergestellt aus der gemäß Beispiel IV(9) hergestellten Verbindung

Ausbeute: 81 % der Theorie,

(10) 1-[3-(4-Cyano-phenyl)propionyl]-6-[N-(ethoxycarbonylme-
thyl)-phenylsulfonamido]-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin

Hergestellt aus der gemäß Beispiel 6 hergestellten Verbindung

Schmelzpunkt: 148-150°C

C₂₉H₂₉N₃O₅S (531,65)

Ber.: C 65,52 H 5,50 N 7,90 S 6,03

Gef.: 65,34 5,54 7,86 6,03

(11) 1-[3-(4-Cyano-phenyl)propionyl]-6-[N-(2-phenylethyl)-phe-
nylsulfonamido]-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin

Hergestellt aus der gemäß Beispiel IV(15) hergestellten Verbindung

(12) 6-Benzylsulfonamido-1-[3-(4-cyano-phenyl)propionyl]-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin
Hergestellt aus der gemäß Beispiel IV(11) hergestellten Verbindung
Schmelzpunkt: 161-163°C
 $C_{26}H_{25}N_3O_3S$ (459,57)
Ber.: C 67,95 H 5,48 N 9,14
Gef.: 67,93 5,56 9,07

(13) 6-Benzoylamino-1-[3-(4-cyano-phenyl)propionyl]-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin
Hergestellt aus der gemäß Beispiel IV(12) hergestellten Verbindung
Ausbeute: 83 % der Theorie,
 $C_{26}H_{23}N_3O_3$ (409,49)
Ber.: C 76,26 H 5,66 N 10,26
Gef.: 76,17 5,85 10,19

(14) 1-[3-(4-Cyano-phenyl)propionyl]-2-methyl-6-phenylsulfonamido-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin
Hergestellt aus der gemäß Beispiel IV(10) hergestellten Verbindung
Ausbeute: 41 % der Theorie,

(15) 1-[3-(4-Cyano-phenyl)propionyl]-6-(4-chlor-phenylsulfonamido)-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin
Hergestellt aus der gemäß Beispiel IV(17) hergestellten Verbindung

(16) 1-[3-(4-Cyano-phenyl)propionyl]-6-(4-brom-phenylsulfonamido)-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin
Hergestellt aus der gemäß Beispiel IV(18) hergestellten Verbindung

- 51 -

(17) 1-[3-(4-Cyano-phenyl)propionyl]-6-(3-chlor-phenylsulfon-amido)-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin

Hergestellt aus der gemäß Beispiel IV(19) hergestellten Verbindung

(18) 1-[3-(4-Cyano-phenyl)propionyl]-6-(3-brom-phenylsulfon-amido)-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin

Hergestellt aus der gemäß Beispiel IV(20) hergestellten Verbindung

(19) 1-[3-(4-Cyano-phenyl)propionyl]-6-(4-methyl-phenylsulfon-amido)-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin

Hergestellt aus der gemäß Beispiel IV(21) hergestellten Verbindung

(20) 1-[3-(4-Cyano-phenyl)propionyl]-6-(4-methoxy-phenylsulfon-amido)-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin

Hergestellt aus der gemäß Beispiel IV(22) hergestellten Verbindung

(21) 1-[3-(4-Cyano-phenyl)propionyl]-6-[N-(2-phenylethyl)-phenylsulfonamido]-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin

Hergestellt aus der gemäß Beispiel IV(11) hergestellten Verbindung

Ausbeute: 69 % der Theorie,

(22) 1-[3-(4-Cyano-phenyl)-propionyl]-6-(4-methyl-piperidino-carbonyl)-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin

Hergestellt aus der gemäß Beispiel IV(29) hergestellten Verbindung

Ausbeute: 67 % der Theorie

R_f-Wert: 0,73 (Kieselgel; Methylenchlorid/Essigsäureethylester = 8:2)

- 52 -

(23) 1-[3-(4-Cyano-phenyl)-propionyl]-6-(morpholinocarbonyl)-
1,2,3,4-tetrahydro-chinolin

Hergestellt aus der gemäß Beispiel IV(22) hergestellten Verbindung

Ausbeute: 37 % der Theorie

R_f-Wert: 0,61 (Kieselgel; Methylenchlorid/Essigsäureethylester
= 8:2)

(24) 1-[3-(3-Cyanophenyl)propionyl]-6-phenylsulfonamido-
1,2,3,4-tetrahydrochinolin

Hergestellt aus der gemäß Beispiel IV hergestellten Verbindung

Ausbeute: 78 % der Theorie

Schmelzpunkt: 130-133°C

(25) 1-[2-(4-Cyano-phenyloxy)-acetyl]-6-phenylsulfonamido-
1,2,3,4-tetrahydro-chinolin

Hergestellt aus der gemäß Beispiel IV hergestellten Verbindung
und 4-Cyano-phenoxyessigsäure

Ausbeute: 68 % der Theorie

Schmelzpunkt: 76-78°C

(26) 1-[2-((4-Cyano-phenyl)-methylamino)-acetyl]-6-benzolsul-
fonamido-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin

Hergestellt aus der gemäß Beispiel IV hergestellten Verbindung

Ausbeute: 82 % der Theorie

Schmelzpunkt: 193-194°C

(27) 1-[2-(4-Cyano-phenyloxy)-acetyl]-6-(1-naphthylsulfonami-
do)-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin

Hergestellt aus der gemäß Beispiel IV(2) hergestellten Verbindung

Ausbeute: 41 % der Theorie

(28) 1-[3-(4-Cyano-2-nitro-phenyl)-propionyl]-6-phenylsulfo-
nylamido-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin

R_f-Wert: 0,56 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

- 53 -

(29) 1-(4-Cyano-benzoyl)-6-phenylsulfonamido-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin

Hergestellt aus der gemäß Beispiel IV hergestellten Verbindung und 4-Cyano-benzosäure

Ausbeute: 71 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 132-134°C

(30) 1-[3-(4-Cyano-3-methyl-phenyl)-propionyl]-6-phenylsulfonamido-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin

Hergestellt aus der gemäß Beispiel IV hergestellten Verbindung und 4-Cyano-3-methyl-phenylpropionsäure

R_f-Wert: 0,40 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 40:1)

(31) 1-[3-(4-Cyano-3-fluor-phenyl)-propionyl]-6-phenylsulfonamido-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin

Hergestellt aus der gemäß Beispiel IV hergestellten Verbindung und 4-Cyano-3-fluorphenylpropionsäure

Ausbeute: 36 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 138-140°C

(32) 1-[3-(2-Cyano-pyridin-5-yl)-propionyl]-6-phenylsulfonamido-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin

Hergestellt aus der gemäß Beispiel IV hergestellten Verbindung

Ausbeute: 73 % der Theorie,

R_f-Wert: 0,35 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 40:1)

(33) 1-[3-(4-Cyano-phenyl)-acryloyl]-6-phenylsulfonamido-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin

Ausbeute: 74 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 175 -180°C

(34) 1-[3-(4-Cyano-phenyl)-propionyl]-6-piperidinocarbonyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin

Hergestellt aus der gemäß Beispiel IV(23) hergestellten Verbindung

Ausbeute: 97 % der Theorie,

R_f-Wert: 0,38 (Kieselgel; Essigsäureethylester)

- 54 -

(35) 1-[3-(4-Cyano-phenyl)-propionyl]-6-benzylamidocarbonyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin

Hergestellt aus der gemäß Beispiel IV(24) hergestellten Verbindung

Ausbeute: 60 % der Theorie,

R_f-Wert: 0,24 (Kieselgel; Toluol/Essigester = 4:6)

(36) 1-[3-(4-Cyano-phenyl)-propionyl]-6-(N-methyl-phenyl-aminocarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin

Hergestellt aus der gemäß Beispiel IV(25) hergestellten Verbindung

Ausbeute: 82 % der Theorie,

R_f-Wert: 0,72 (Kieselgel; Essigsäureethylester)

(37) 1-[3-(4-Cyano-phenyl)-propionyl]-6-(diethylaminocarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin

Hergestellt aus der gemäß Beispiel IV(26) hergestellten Verbindung

Ausbeute: 55 % der Theorie,

R_f-Wert: 0,21 (Kieselgel; Methylenchlorid/Essigsäureethylester = 8:2)

(38) 1-[3-(4-Cyano-phenyl)-propionyl]-6-(3,5-dimethyl-piperidinocarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin

Hergestellt aus der gemäß Beispiel IV(27) hergestellten Verbindung

Ausbeute: 96 % der Theorie,

R_f-Wert: 0,14 (Kieselgel; Methylenchlorid/Essigsäureethylester = 8:2)

(39) 1-[3-(4-Cyano-phenyl)-propionyl]-6-methoxycarbonyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin

Hergestellt aus 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-6-carbonsäuremethylester

Ausbeute: 65 % der Theorie

Beispiel 10

1-[3-(4-Cyano-phenyl)propionyl]-6-(4-amino-3,5-dichlor-phenyl-sulfonamido)-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin

1,0 g 6-Amino-1-[3-(4-cyano-phenyl)propionyl]-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin (siehe Beispiel 5) werden in 8 ml Pyridin gelöst, mit 1 g 4-Amino-3,5-dichlor-phenylsulfonsäurechlorid in Portionen versetzt und dann 40 Minuten bei 100°C erhitzt. Danach wird das Lösungsmittel abgezogen, der Rückstand mit 1N Salzsäure verrieben und mit Methylenchlorid extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und eingengt.

Ausbeute: 1,5 g (86 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 183-184°C

C₂₅H₂₂N₄Cl₂O₃S (529,45)

Ber.: C 56,72 H 4,19 N 10,58

Gef.: 56,54 4,25 10,44

Analog werden hergestellt:

(1) 1-[3-(4-Cyano-phenyl)propionyl]-6-(5-dimethylamino-naphth-1-yl-sulfonamido)-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin

Hergestellt aus der gemäß Beispiel 5 hergestellten Verbindung

Ausbeute: 95 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 78-80°C

C₃₁H₃₀N₄O₃S (538,67)

Ber.: C 69,12 H 5,61 N 10,43

Gef.: 70,11 5,82 9,79

(2) 1-[3-(4-Cyano-phenyl)propionyl]-6-propylsulfonamido-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin

Hergestellt aus der gemäß Beispiel 5 hergestellten Verbindung

Ausbeute: 95 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 152-153°C

C₂₂H₂₅N₃O₃S (411,52)

- 56 -

Ber.: C 64,21 H 6,12 N 10,21
Gef.: 64,05 6,10 10,02

(3) 6-(5-Chlor-thien-2-yl-sulfonamido)-1-[3-(4-cyano-phenyl)-propionyl]-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin

Hergestellt aus der gemäß Beispiel 5 hergestellten Verbindung

Ausbeute: 69 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 153-154°C

C₂₃H₂₀ClN₃O₃S₂ (486,01)

Ber.: C 56,84 H 4,14 N 8,64 Cl 7,29

Gef.: 56,88 4,24 8,58 7,08

(4) 1-[3-(4-Cyano-phenyl)propionyl]-6-isopropylsulfonamido-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin

Hergestellt aus der gemäß Beispiel 5 hergestellten Verbindung

Ausbeute: 37 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 151-152°C

C₂₂H₂₅N₃O₃S (411,52)

Ber.: C 64,21 H 6,12 N 10,21

Gef.: 64,70 6,25 9,89

(5) 6-(3-Chlor-propylsulfonamido)-1-[3-(4-cyano-phenyl)propionyl]-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin

Hergestellt aus der gemäß Beispiel 5 hergestellten Verbindung

Ausbeute: 55 % der Theorie,

C₂₂H₂₄ClN₃O₃S (445,97)

Ber.: C 59,25 H 5,42 N 9,42 Cl 7,95

Gef.: 58,68 5,44 9,26 8,32

(6) 1-[3-(4-Cyano-phenyl)propionyl]-5-phenylsulfonamido-2,3-dihydro-indol

Hergestellt aus der gemäß Beispiel 2 hergestellten Verbindung

Ausbeute: 78 % der Theorie,

R_f-Wert: 0,46 (Kieselgel; Toluol/Essigester = 6:4)

(7) 1-[3-(4-Cyano-phenyl)propionyl]-7-phenylsulfonamido-
2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin

Hergestellt aus der gemäß Beispiel 2(2) hergestellten Verbindung

Ausbeute: 57 % der Theorie,

Schmelzpunkt: ab 148°C

R_f-Wert: 0,30 (Kieselgel; Toluol/Essigester = 13:7)

(8) 1-[3-(4-Cyano-phenyl)propionyl]-3-methyl-6-phenylsulfon-
amido-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin

Hergestellt aus der gemäß Beispiel 2(1) hergestellten Verbindung

Ausbeute: 79 % der Theorie,

R_f-Wert: 0,35 (Kieselgel; Toluol/Essigester = 7:3)

(9) 1-[3-(4-Cyano-phenyl)propionyl]-4-methyl-6-phenylsulfon-
amido-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin

Hergestellt aus der gemäß Beispiel 2(3) hergestellten Verbindung

Ausbeute: 89 % der Theorie,

R_f-Wert: 0,21 (Kieselgel; Toluol/Essigester = 7:3)

(10) 1-[3-(4-Cyano-phenyl)propionyl]-6-(3-trifluoromethyl-
phenylsulfonamido)-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin

Hergestellt aus der gemäß Beispiel 5 hergestellten Verbindung

Ausbeute: 72 % der Theorie,

R_f-Wert: 0,55 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 4:1)

(11) 1-[3-(4-Cyano-phenyl)-propionyl]-6-(2,5-dichloro-phenyl-
sulfonamido)-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin

Ausbeute: 89 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 219-220°C

C₂₅H₂₁Cl₂N₃O₃S (514,43)

Ber.:	C	58,37	H	4,11	N	8,17
-------	---	-------	---	------	---	------

Gef.:		58,10		4,33		8,05
-------	--	-------	--	------	--	------

- 58 -

(12) 1-[3-(4-Cyano-phenyl)-propionyl]-6-(2,3,5,6-tetramethyl-phenylsulfonamido)-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin

Hergestellt aus der gemäß Beispiel 5 hergestellten Verbindung

Ausbeute: 89 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 228°C

(13) 1-[3-(4-Cyano-phenyl)-propionyl]-6-(2,4,6-trimethyl-phenylsulfonamido)-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin

Hergestellt aus der gemäß Beispiel 5 hergestellten Verbindung

Ausbeute: 86 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 182°C

C₂₈H₂₉N₃O₃S (501,65)

Ber.:	C	68,97	H	5,99	N	8,62
-------	---	-------	---	------	---	------

Gef.:		68,91		6,08		8,68
-------	--	-------	--	------	--	------

(14) 1-[3-(4-Cyano-phenyl)-propionyl]-6-(isochinolin-5-yl-sulfonamido)-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin

Hergestellt aus der gemäß Beispiel 5 hergestellten Verbindung

Ausbeute: 89 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 210-211°C

R_f-Wert: 0,46 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 20:1)

(15) 1-[3-(4-Cyano-phenyl)-propionyl]-6-(cyclopropylsulfonamido)-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin

Hergestellt aus der gemäß Beispiel 5 hergestellten Verbindung

Ausbeute: 74 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 138-139°C

(16) 1-[3-(4-Cyano-phenyl)-propionyl]-6-(benzimidazol-5-yl-sulfonamido)-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin

Hergestellt aus der gemäß Beispiel 5 hergestellten Verbindung

Ausbeute: 36 % der Theorie,

R_f-Wert: 0,29 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 20:1)

(17) 1-[3-(4-Cyano-phenyl)-propionyl]-6-(cyclohexylsulfonamido)-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin

Hergestellt aus der gemäß Beispiel 5 hergestellten Verbindung

- 59 -

Ausbeute: 57 % der Theorie,
Schmelzpunkt: 159-163°C

(18) 1-[3-(4-Cyano-phenyl)-propionyl]-6-(3-tolylsulfonamido)-
1,2,3,4-tetrahydro-chinolin

Hergestellt aus der gemäß Beispiel 5 hergestellten Verbindung

Ausbeute: 78 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 130°C

C₂₆H₂₅N₃O₃S (459,57)

Ber.:	C	67,95	H	5,48	N	9,14
-------	---	-------	---	------	---	------

Gef.:		67,68		5,54		8,89
-------	--	-------	--	------	--	------

(19) 1-[3-(4-Cyano-phenyl)-propionyl]-6-(4-methoxy-benzolsul-
fonamido)-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin

Hergestellt aus der gemäß Beispiel 5 hergestellten Verbindung

Ausbeute: 87 % der Theorie,

Schmelzpunkt: Zersetzung ab 65°C

C₂₆H₂₅N₃O₄S (475,57)

Ber.:	C	65,66	H	5,29	N	8,83
-------	---	-------	---	------	---	------

Gef.:		65,75		5,61		8,64
-------	--	-------	--	------	--	------

(20) 1-[3-(4-Cyano-phenyl)-propionyl]-6-(N-ethoxycarbonylme-
thyl-chinolin-8-sulfonylamido)-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin

Hergestellt aus 1-[3-(4-Cyano-phenyl)-propionyl]-6-(N-ethoxy-
carbonylmethylamino)-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin (siehe Bei-
spiel 6) und Chinolinsulfonsäurechlorid

Ausbeute: 57 % der Theorie

(21) 1-[3-(4-Cyano-phenyl)-propionyl]-6-[N-ethoxycarbonyl-
methyl-(2-naphthylsulfonylamido)-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin

Hergestellt aus 1-[3-(4-Cyano-phenyl)-propionyl]-6-ethoxycar-
bonylamino-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin (siehe Beispiel 6) und
Naphthalin-2-sulfonsäurechlorid

Ausbeute: 69 % der Theorie

- 60 -

(22) 1-[3-(4-Cyano-phenyl)-propionyl]-6-(N-benzyl-methansulfonamido)-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin

Hergestellt aus der gemäß Beispiel 14 hergestellten Verbindung und Methansulfonsäurechlorid

Ausbeute: 51 % der Theorie,

R_f-Wert: 0,34 (Kieselgel; Toluol/Essigsäureethylester = 1:1)

(23) 1-[3-(4-Cyano-phenyl)-propionyl]-6-[N-(ethoxycarbonylmethylamino)-phenylmethansulfonamido]-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin

Hergestellt aus der gemäß Beispiel 6 hergestellten Verbindung und Phenylmethansulfonsäurechlorid

Ausbeute: 78 % der Theorie,

Beispiel 11

1-[3-(4-Cyano-phenyl)-propionyl]-6-(N-benzoyl-ethoxycarbonylmethylamino)-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin

1,57 g 1-[3-(4-Cyano-phenyl)-propionyl]-6-(N-ethoxycarbonylmethyl-amino)-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin (siehe Beispiel 6) und 1 g Triethylamin werden in 20 ml Methylenchlorid gelöst und 0,7 g Benzoylchlorid werden unter Eiskühlung langsam zugeotropft. Anschließend läßt man die Lösung über Nacht bei Raumtemperatur rühren. Dann engt man die Lösung ein, nimmt den Rückstand in Wasser auf und extrahiert mit Essigester. Die organische Phase wird getrocknet und einrotiert. Der Rückstand wird über eine Kieselgelsäule filtriert.

Ausbeute: 1,7 g (85 % der Theorie),

Analog werden hergestellt:

(1) 1-[3-(4-Cyano-phenyl)-propionyl]-6-[N-ethoxycarbonylmethyl-(naphtho-1-yl)-amino]-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin

Ausbeute: 82 % der Theorie

- 61 -

(2) 1-[3-(4-Cyano-phenyl)-propionyl]-6-(N-benzoyl-methylamino)-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin

Hergestellt aus der gemäß Beispiel 8 hergestellten Verbindung und Benzoylchlorid

Ausbeute: 83 % der Theorie,

R_f-Wert: 0,37 (Kieselgel; Toluol/Essigsäureethylester = 1:1)

(3) 1-[3-(4-Cyano-phenyl)-propionyl]-6-[N-(4-chlor-benzoyl)-methylamino]-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin

Hergestellt aus der gemäß Beispiel 8 hergestellten Verbindung und 4-Chlorbenzoylchlorid

Ausbeute: 91 % der Theorie,

C₂₇H₂₄N₃O₂S (475,57)

Ber.:	C	70,81	H	5,28	N	9,17
-------	---	-------	---	------	---	------

Gef.:		71,52		5,51		8,50
-------	--	-------	--	------	--	------

(4) 1-[3-(4-Cyano-phenyl)-propionyl]-6-(N-naphtho-1-yl-methylamino)-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin

Hergestellt aus der gemäß Beispiel 8 hergestellten Verbindung und Naphthalin-1-carbonsäurechlorid

Ausbeute: 94 % der Theorie,

C₃₁H₂₇N₃O₂ (473,57)

Ber.:	C	78,62	H	5,74	N	8,87
-------	---	-------	---	------	---	------

Gef.:		78,30		6,03		8,52
-------	--	-------	--	------	--	------

(5) 1-[3-(4-Cyano-phenyl)-propionyl]-6-(N-naphtho-2-yl-methylamino)-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin

Hergestellt aus der gemäß Beispiel 8 hergestellten Verbindung und Naphthalin-2-carbonsäurechlorid

Ausbeute: 93 % der Theorie,

C₃₁H₂₇N₃O₂ (473,57)

Ber.:	C	78,62	H	5,74	N	8,87
-------	---	-------	---	------	---	------

Gef.:		78,62		5,88		8,19
-------	--	-------	--	------	--	------

- 62 -

(6) 1-[3-(4-Cyano-phenyl)-propionyl]-6-(N-butyryl-methylamino)-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin

Hergestellt aus der gemäß Beispiel 8 hergestellten Verbindung und Buttersäurechlorid

Ausbeute: 98 % der Theorie,

C₂₄H₂₇N₃O₂ (389,49)

Ber.:	C	74,00	H	6,98	N	10,78
-------	---	-------	---	------	---	-------

Gef.:		74,09		7,01		10,43
-------	--	-------	--	------	--	-------

(7) 1-[3-(4-Cyano-2-acetylamino-phenyl)-propionyl]-6-phenylsulfonamido-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin

Hergestellt aus der gemäß Beispiel 2(4) hergestellten Verbindung und Acetylchlorid

Ausbeute: 90 % der Theorie,

R_f-Wert: 0,58 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

(8) 1-[3-(4-Cyano-2-(2-ethoxycarbonylethylcarbonylamino)-propionyl)-6-phenylsulfonamido-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin

Hergestellt aus der gemäß Beispiel 2(4) hergestellten Verbindung und Bernsteinsäureethylesterchlorid

R_f-Wert: 0,63 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

(9) 1-[3-(4-Cyano-phenyl)-propionyl]-6-(N-benzyl-acetylamino)-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin

Hergestellt aus der gemäß Beispiel 14 hergestellten Verbindung und Acetylchlorid

Ausbeute: 91 % der Theorie,

R_f-Wert: 0,27 (Kieselgel; Toluol/Essigsäureethylester = 1:1)

(10) 1-[3-(4-Cyano-phenyl)-propionyl]-6-(N-benzyl-N-pentanoylamino)-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin

Hergestellt aus der gemäß Beispiel 14 hergestellten Verbindung und Valeriansäurechlorid

Ausbeute: 83 % der Theorie,

R_f-Wert: 0,57 (Kieselgel; Toluol/Essigsäureethylester = 1:1)

- 63 -

(11) 1-[3-(4-Cyano-phenyl)-propionyl]-6-[N-benzyl-N-(2-ethoxycarbonylethylcarbonyl)-amino]-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin
Hergestellt aus der gemäß Beispiel 14 hergestellten Verbindung und Bernsteinsäureethylesterchlorid
Ausbeute: 86 % der Theorie,
R_f-Wert: 0,19 (Kieselgel; Methylenchlorid/Essigsäureethyl ester = 8:2)

(12) 1-[3-(4-Cyano-phenyl)-propionyl]-6-(2-oxo-pyrrolidino)-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin
Hergestellt aus 6-Amino-1-[3-(4-cyano-phenyl)propionyl]-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin und 4-Chlor-buttersäurechlorid
Ausbeute: 77 % der Theorie,
R_f-Wert: 0,40 (Kieselgel; Essigsäureethylester)

(13) 1-[3-(4-Cyano-phenyl)-propionyl]-6-(2-oxo-piperidino)-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin
Hergestellt aus 6-Amino-1-[3-(4-cyano-phenyl)propionyl]-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin und 5-Chlor-pentansäurechlorid
Ausbeute: 69 % der Theorie,
R_f-Wert: 0,11 (Kieselgel; Essigsäureethylester)

Beispiel 12

1-[3-(4-Cyano-phenyl)-propionyl]-6-(N-phenyl-butylaminocarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin

0,9 g (4 mMol) 1-[3-(4-Cyano-phenyl)-propionyl]-6-methoxycarbonyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin (siehe Beispiel 9(39)) werden in 10 ml Dioxan gelöst und mit 10 ml 1 N Natronlauge bei 40°C 4 Stunde gerührt. Dann wird die Lösung mit Salzsäure neutralisiert, eingeeengt und der dabei ausfallende Niederschlag wird abgesaugt und getrocknet. Das Produkt wird in 10 ml Thionylchlorid suspendiert und 3 Stunde am Rückfluß gekocht. Dann wird eingeeengt und der Rückstand 10 ml Methylenchlorid aufgenommen und mit 0,93 ml Triethylamin und 0,6 g N-Phenylbutylamin in wenig Methylenchlorid versetzt. Nach 20 Minuten ist

- 64 -

die Reaktion beendet und der Ansatz wird mit 10 ml 1N Natronlauge und dann 10 ml Wasser gewaschen. Dann wird die Lösung getrocknet und einrotiert und der Rückstand über eine Kieselgelsäule mit Toluol/Essigsäureethylester (8:2) chromatographiert.

Ausbeute: 1,35 g (70 % der Theorie),

R_f-Wert: 0,29 (Kieselgel; Toluol:Essigsäureethylester = 7:3)

Analog wurden hergestellt:

(1) 1-[3-(4-Cyano-phenyl)-propionyl]-6-[N-(4-chlor-phenyl)-methylaminocarbonyl]-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin

Ausbeute: 75 % der Theorie,

R_f-Wert: 0,19 (Kieselgel; Toluol:Essigsäureethylester = 7:3)

(2) 1-[3-(4-Cyano-phenyl)-propionyl]-6-(N-phenyl-ethylaminocarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin

Ausbeute: 71 % der Theorie,

R_f-Wert: 0,16 (Kieselgel; Toluol:Essigsäureethylester = 7:3)

(3) 1-[3-(4-Cyano-phenyl)-propionyl]-6-(diphenylaminocarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin

Ausbeute: 34 % der Theorie,

R_f-Wert: 0,37 (Kieselgel; Toluol:Essigsäureethylester = 7:3)

(4) 1-[3-(4-Cyano-phenyl)-propionyl]-6-(N-phenyl-benzylaminocarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin

Ausbeute: 29 % der Theorie,

R_f-Wert: 0,31 (Kieselgel; Toluol:Essigsäureethylester = 7:3)

(5) 1-[3-(4-Cyano-phenyl)-propionyl]-6-(N-methoxycarbonylmethyl-phenylaminocarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin

Ausbeute: 66 % der Theorie,

R_f-Wert: 0,18 (Kieselgel; Toluol:Essigsäureethylester = 7:3)

(6) 1-[3-(4-Cyano-phenyl)-propionyl]-6-(N-cyclohexyl-methylaminocarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin

- 65 -

Ausbeute: 88 % der Theorie,

R_f-Wert: 0,20 (Kieselgel; Toluol:Essigsäureethylester = 7:3)

(7) 1-[3-(4-Cyano-phenyl)-propionyl]-6-(N-ethoxycarbonylmethyl-cyclohexylaminocarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin

Ausbeute: 34 % der Theorie,

R_f-Wert: 0,13 (Kieselgel; Toluol:Essigsäureethylester = 7:3)

(8) 1-[3-(4-Cyano-phenyl)-propionyl]-6-(2-methoxycarbonyl-pyrrolidinocarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin

Ausbeute: 62 % der Theorie,

R_f-Wert: 0,12 (Kieselgel; Toluol:Essigsäureethylester = 1:1)

(9) 1-{1-[3-(4-Cyano-phenyl)-propionyl]-6-(2-methoxycarbonyl-piperidinocarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin

Ausbeute: 64 % der Theorie,

R_f-Wert: 0,22 (Kieselgel; Toluol:Essigsäureethylester = 1:1)

(10) 1-{1-[3-(4-Cyano-phenyl)-propionyl]-6-(3-ethoxycarbonyl-piperidinocarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin

Ausbeute: 75 % der Theorie,

R_f-Wert: 0,18 (Kieselgel; Toluol:Essigsäureethylester = 1:1)

(11) 1-[3-(4-Cyano-phenyl)-propionyl]-6-[N-(2-acetylaminoethyl)-phenylamidocarbonyl]-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin

Ausbeute: 67 % der Theorie,

R_f-Wert: 0,27 (Kieselgel; Essigsäureethylester: Ethanol 19:1)

(12) 1-[3-(4-Cyano-phenyl)-propionyl]-6-[N-(N-benzyloxycarbonyl-N-phenyl-2-aminoethyl)-aminocarbonyl]-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin

Ausbeute: 73 % der Theorie,

R_f-Wert: 0,31 (Kieselgel; Toluol/Essigsäureethylester = 1:1)

Beispiel 13

1-[3-(4-Cyano-phenyl)-propionyl]-6-[N-(N-phenyl-2-amino-ethyl)-amidocarbonyl]-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin

Hergestellt aus 1-[3-(4-Cyano-phenyl)-propionyl]-6-[N-(N-benzyloxycarbonyl-N-phenyl-2-aminoethyl)-amidocarbonyl]-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin (siehe Beispiel 12(12)) durch katalytische Reduktion analog Beispiel 25.

Ausbeute: 75 % der Theorie.

Beispiel 14

1-[3-(4-Cyano-phenyl)-propionyl]-6-benzylamino-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin

2,9 g (9,5 mMol) 6-Amino-1-[3-(4-cyano-phenyl)propionyl]-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin werden in 80 ml Methanol und 0,6 ml Essigsäure gelöst, mit 1,06 g (10 mMol) Benzaldehyd versetzt und 20 Minuten bei 0°C gerührt. Anschließend gibt man 0,63 g Natriumcyanborhydrid in kleinen Portionen zu, rührt noch eine halbe Stunde und läßt dann auf Raumtemperatur erwärmen. Die Lösung wird dann einrotiert und der Rückstand in wenig Eiswasser aufgenommen. Dann säuert man die Lösung an und gibt Natronlauge bis zur alkalischen Reaktion zu und extrahiert mit Methylenchlorid. Die getrocknete Lösung wird einrotiert und der Rückstand über eine Kieselgelsäule mit Toluol/Essigsäureethylester (1:1) chromatographiert.

Ausbeute: 3,7 g (98 % der Theorie),

C₂₆H₂₅N₃O (395,51)

Ber.:	C	78,95	H	6,37	N	10,62
Gef.:		79,08		6,54		9,76

- 67 -

Analog werden hergestellt:

(1) 1-[3-(4-Cyano-phenyl)-propionyl]-6-[(naphth-1-yl-methyl)-amino]-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin

Ausbeute: 78 % der Theorie,

$C_{30}H_{27}N_3O$ (445,57)

Ber.:	C	80,87	H	6,10	N	9,43
-------	---	-------	---	------	---	------

Gef.:		80,33		6,36		8,98
-------	--	-------	--	------	--	------

(2) 1-[3-(4-Cyano-phenyl)-propionyl]-6-[(naphth-2-yl-methyl)-amino]-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin

Ausbeute: 90 % der Theorie,

$C_{30}H_{27}N_3O$ (445,57)

Ber.:	C	80,87	H	6,10	N	9,43
-------	---	-------	---	------	---	------

Gef.:		80,66		6,30		8,89
-------	--	-------	--	------	--	------

(3) 1-[3-(4-Cyano-phenyl)-propionyl]-6-(N-methyl-benzylamino)-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin

Hergestellt aus 6-Benzylamino-1-[3-(4-cyano-phenyl)-propionyl]-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin (siehe Beispiel 14) und Formaldehyd

R_f -Wert = 0,42 (Kieselgel; Methylenchlorid/Essigsäureethylester = 19:1)

(4) 1-[3-(4-Cyano-phenyl)-propionyl]-6-(2,2-diphenyl-ethylamino)-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin

Hergestellt aus 6-Amino-1-[3-(4-cyano-phenyl)propionyl]-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin und Diphenylacetyldehyd

Ausbeute: 80 % der Theorie,

R_f -Wert = 0,49 (Kieselgel; Methylenchlorid/Essigsäureethylester = 9:1)

Beispiel 15

1-[3-(4-Cyano-phenyl)-propionyl]-6-(N-ethylaminocarbonyl-methyl-benzylamino)-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin

Zu einer Lösung von 1,2 g 1-[3-(4-Cyano-phenyl)-propionyl]-6-[N-hydroxycarbonylmethyl-N-benzyl-amino]-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin [hergestellt analog Beispiel 32 aus 1-[3-(4-Cyano-phenyl)-propionyl]-6-[N-ethoxycarbonylmethyl-N-benzyl-amino]-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin] (siehe Beispiel 6(1)) in 15 ml Dimethylformamid werden 0,8 g Dicyclohexylcarbodiimid gegeben und 10 Minuten bei 40°C gerührt. Anschließend kühlt man auf 0°C ab und gibt 0,22 g Ethylamin in 5 ml Dimethylformamid zu und läßt über Nacht rühren. Anschließend engt man die Lösung ein und chromatographiert den Rückstand über eine Kieselgel-säule mit Methylenchlorid/Essigsäureethylester (8:2).

Ausbeute: 94 % der Theorie,

R_f-Wert: 0,29 (Kieselgel; Methylenchlorid/Essigsäureethylester = 8:2)

Analog werden hergestellt:

(1) 1-[3-(4-Cyano-phenyl)-propionyl]-6-[N-(N,N-dipropylamino-carbonylmethyl)-benzylamino]-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin

Ausbeute: 51 % der Theorie,

R_f-Wert: 0,43 (Kieselgel; Methylenchlorid/Essigsäureethylester = 9:1)

(2) 1-[3-(4-yano-phenyl)-propionyl]-6-[N-(benzylaminocarbonyl-methyl)-benzylamino]-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin

Ausbeute: 92 % der Theorie,

R_f-Wert: 0,38 (Kieselgel; Methylenchlorid/Essigsäureethylester = 8:2)

(3) 1-[3-(4-Cyano-phenyl)-propionyl]-6-[N-(phenylaminocar-bonylmethyl)-benzylamino]-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin

Ausbeute: 60 % der Theorie,

R_f-Wert: 0,58 (Kieselgel; Methylenchlorid/Essigsäureethylester
= 9:1)

Beispiel 16

1-[3-(4-Cyano-phenyl)-propionyl]-6-phenylaminosulfonyl-
1,2,3,4-tetrahydro-chinolin

(a) 1-[3-(4-Cyano-phenyl)-propionyl]-1,2,3,4-tetrahydro-chino-
lin-6-sulfonylchlorid

(0,04 Mol) 1-[3-(4-Cyano-phenyl)-propionyl]-1,2,3,4-tetrahy-
dro-chinolin werden in 16 ml Chlorsulfonsäure bei 0°C gelöst.
Dabei erwärmt sich die dickflüssige Masse auf 60°C und es ent-
wickelt sich Salzsäure. Anschließend gibt man den Ansatz vor-
sichtig auf Eis und extrahiert mit Methylenchlorid, trocknet
und rotiert ein.

Ausbeute: 5,9 g (38 % der Theorie),

(b) 1-[3-(4-Cyano-phenyl)-propionyl]-6-phenylaminosulfonyl-
1,2,3,4-tetrahydro-chinolin

2,33 g (6 mMol) rohes 1-[3-(4-Cyano-phenyl)-propionyl]-
1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-6-sulfonylchlorid werden unter
Eiskühlung zu einer Lösung von 0,56 g Anilin in 15 ml Pyridin
getropft. Anschließend erwärmt man 30 Minuten auf 100°C und
engt dann zur Trockene ein. Der Rückstand wird über eine Kie-
selgelsäule mit Methylenchlorid:Essigsäureethylester chromato-
graphiert.

Ausbeute: 0,5 g (18 % der Theorie).

Analog werden hergestellt:

(1) 1-[3-(4-Cyano-phenyl)-propionyl]-6-benzylaminosulfonyl-
1,2,3,4-tetrahydro-chinolin
Ausbeute: 12 % der Theorie

(2) 1-[3-(4-Cyano-phenyl)-propionyl]-6-phenylsulfonyl-1,2,3,4-
tetrahydro-chinolin

- 70 -

Hergestellt aus 1-[3-(4-Cyano-phenyl)-propionyl]-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin mit Benzolsulfonsäurechlorid und Aluminiumchlorid in Dimethylformamid.

Ausbeute: 38 % der Theorie,

R_f-Wert: 0,19 (Toluol/Essigsäureethylester = 8:2)

(3) 1-[3-(4-Cyano-phenyl)-propionyl]-6-benzoyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin

Hergestellt aus 1-[3-(4-Cyano-phenyl)-propionyl]-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin mit Benzoessäurechlorid und Aluminiumchlorid in Dimethylformamid.

Ausbeute: 10 % der Theorie,

R_f-Wert: 0,61 (Toluol/Essigsäureethylester = 7:3)

Beispiel 17

1-[N-(4-Cyano-benzyl)-methylaminocarbonyl]-6-phenylsulfonylamino-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin

Eine Suspension von 0,87 g (3 mMol) 6-Phenylsulfonamido-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin in 8 ml Toluol und 1,55 ml einer 20%igen Lösung von Phosgen in Toluol werden 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, dann mit 0,44 g p-Cyano-N-methyl-benzylamin versetzt und drei Stunden am Rückfluß gekocht. Anschließend wird das Reaktionsgemisch einrotiert und der Rückstand über eine Kieselgelsäule mit Methylenchlorid/Methanol (39:1) chromatographiert.

Ausbeute: 0,81 g (58 % der Theorie),

R_f-Wert: 0,32 (Kieselgel; Methylenchlorid/Essigsäureethylester = 4:1)

Analog wird hergestellt:

(1) 1-[N-(4-Cyano-benzyl)-aminocarbonyl]-6-phenylsulfonylamino-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin

Ausbeute: 64 % der Theorie.

R_f-Wert: 0,18 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 4:1)

Beispiel 18

1-[3-(4-Cyano-phenyl)propyl]-6-phenylsulfonamido-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin

1,73 g 6-Phenylsulfonamido-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin werden mit 0,7 g Triethylamin in 10 ml Dimethylformamid gelöst und mit 1,62 g 3-(4-Cyano-phenyl)propyljodid in 15 ml Dimethylformamid versetzt und 5 Stunden bei 40-50°C gerührt. Anschließend wird eingedampft, der Rückstand in Essigester/Wasser gelöst, die organische Phase getrocknet und im Vakuum eingengt. Das Produkt wird mit Methylenchlorid/Essigester (19:1) über eine Kieselgelsäule chromatographiert.

Ausbeute: 600 mg (23 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 131-132°C

Beispiel 19

1-[3-(4-Cyano-phenyl)thiopropionyl]-6-phenylsulfonamido-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin

4,9 g 1-[3-(4-Cyano-phenyl)propionyl]-6-phenylsulfonamido-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin werden in 110 ml Toluol gelöst und mit 2,5 g Lawesson-Reagenz [2,4-Bis(4-methoxy-phenyl)-1,3-dithia-2,4-diphosphetan-2,4-disulfid] 1 Stunde bei 110-120°C gekocht. Dann wird zur Trockene eingedampft und der Rückstand über eine Kieselgelsäule mit Methylenchlorid/Essigester = 19:1 chromatographiert.

Ausbeute: 3,5 g (69 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 169-171°C

C₂₅H₂₃N₃O₂S₂ (461,61)

Ber.: C 65,08 H 5,02 N 9,10 S 13,89

Gef.: 64,84 5,09 9,02 13,71

Beispiel 20

1-[3-(4-Cyano-phenyl)propionyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo-[b]azepin

Hergestellt analog Beispiel 1 durch Umsetzung von 2,3,4,5-Tetrahydro-1H-benzo[b]azepin und 3-(4-Cyano-phenyl)propionsäurechlorid.

Ausbeute: 3,0 g (82 % der Theorie),

R_f-Wert: 0,54 (Kieselgel; Toluol/Essigester = 7:3)

Beispiel 21

1-[3-(4-Cyano-phenyl)propyl]-dihydrocarbostyryl

1,47 g Dihydrocarbostyryl werden in 10 ml Dimethylsulfoxid gelöst und mit 0,49 g Natriumhydrid in Öl bei Raumtemperatur versetzt. Anschließend gibt man 2,71 g 3-(4-Cyano-phenyl)propyljodid in 5 ml Dimethylsulfoxid zu und rührt 1 1/2 Stunden bei Raumtemperatur. Dann wird die Lösung auf 20 ml Wasser gegeben und mit Essigester dreimal extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet und im Vakuum eingeengt. Das erhaltene Öl wird über Kieselgel mit Toluol/Essigester (8:2) chromatographiert.

Ausbeute: 2,5 g (86 % der Theorie),

R_f-Wert: 0,63 (Kieselgel; Toluol/Essigester = 8:2).

Beispiel 22

1-[3-(4-Cyano-phenyl)propyl]-6-nitro-dihydrocarbostyryl

Hergestellt analog Beispiel 3 durch Nitrieren von 1-[3-(4-Cyano-phenyl)propyl]-dihydrocarbostyryl.

Ausbeute: 70 % der Theorie,

R_f-Wert: 0,30 (Kieselgel; Toluol/Essigester = 8:2).

Beispiel 23

1-[3-(4-Cyano-phenyl)propyl]-6-amino-dihydrocarbostyryl

Hergestellt analog Beispiel 2 durch Reduktion von 1-[3-(4-Cyano-phenyl)propyl]-6-nitro-dihydrocarbostyryl.

Ausbeute: 86 % der Theorie,

R_f-Wert: 0,45 (Kieselgel; Essigester).

Beispiel 24

1-[3-(4-Amidino-phenyl)propionyl]-6-phenylsulfonamido-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-hydrochlorid

Bei -10°C gibt man 1,3 g 1-[3-(4-Cyano-phenyl)propionyl]-6-phenylsulfonamido-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin (siehe Beispiel 9) in 25 ml mit Chlorwasserstoff gesättigtes Ethanol und läßt weiterhin bei -5°C eine Stunde einen schwachen Chlorwasserstoffstrom durch die Lösung strömen. Dann läßt man auf Raumtemperatur erwärmen und rührt über Nacht. Anschließend wird eingeeengt und der Rückstand mit Ethanol gewaschen. Dann suspendiert man den Rückstand in 50 ml Methanol, gibt 2,25 g Ammoniumcarbonat zu und läßt über Nacht stehen. Anschließend wird die Lösung eingeeengt und der Rückstand über eine Kieselgelsäule mit Methylenchlorid/Methanol = 8:2 chromatographiert. Ausbeute: 1,15 g (77 % der Theorie),

Schmelzpunkt: ab 140°C (Zers.)

C₂₅H₂₆N₄O₃S x HCl x H₂O (517,06)

Ber.: C 58,08 H 5,65 N 10,84 S 6,20

Gef.: 58,39 5,73 10,54 6,07

Analog werden hergestellt:

(1) 1-[3-(4-Amidino-phenyl)propionyl]-6-(2-naphthylsulfonamido)-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-hydrochlorid

Hergestellt aus der gemäß Beispiel 9(1) hergestellten Verbindung

Ausbeute: 83 % der Theorie,

- 74 -

Schmelzpunkt: ab 115°C (Zers.)

$C_{29}H_{28}N_4O_3S \times 1,25 HCl$ (558,20)

Ber.: C 62,41 H 5,30 N 10,03

Gef.: 61,94 5,65 9,82

(2) 1-[3-(4-Amidino-phenyl)propionyl]-6-(1-naphthyl-sulfonamido)-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-hydrochlorid

Hergestellt aus der gemäß Beispiel 9(2) hergestellten Verbindung

Ausbeute: 55 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 100°C (Zers.)

$C_{29}H_{28}N_4O_3S \times HCl \times 2 H_2O$ (585,13)

Ber.: C 59,50 H 5,68 N 9,75

Gef.: 59,66 5,84 10,03

(3) 1-[3-(4-Amidino-phenyl)propionyl]-6-(4-fluor-phenylsulfonamido)-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-hydrochlorid

Hergestellt aus der gemäß Beispiel 9(3) hergestellten Verbindung

Ausbeute: 86 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 135°C (Zers.)

$C_{25}H_{25}FN_4O_3S \times 1,25 HCl$ (526,14)

Ber.: C 57,08 H 5,03 N 10,65

Gef.: 57,08 5,39 10,72

(4) 1-[3-(4-Amidino-phenyl)propionyl]-6-butylsulfonamido-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-hydrochlorid

Hergestellt aus der gemäß Beispiel 9(4) hergestellten Verbindung

Ausbeute: 76 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 122°C (Zers.)

$C_{23}H_{30}N_4O_3S \times HCl \times 0,5 H_2O$ (488,06)

Ber.: C 56,60 H 6,60 N 11,48

Gef.: 56,56 6,60 11,50

(5) 1-[3-(4-Amidino-phenyl)propionyl]-5-phenylsulfonamido-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-hydrochlorid

- 75 -

Hergestellt aus der gemäß Beispiel 9(5) hergestellten Verbindung

Ausbeute: 56 % der Theorie,

Schmelzpunkt: ab 116°C (sintern ab 95°C)

$C_{25}H_{26}N_4O_3S \times HCl \times H_2O$ (517,05)

Ber.: C 58,07 H 5,65 N 10,84

Gef.: 58,53 5,80 10,94

(6) 1-[3-(4-Amidino-phenyl)propionyl]-7-phenylsulfonamido-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-hydrochlorid

Hergestellt aus der gemäß Beispiel 9(6) hergestellten Verbindung

Ausbeute: 67 % der Theorie,

Schmelzpunkt: ab -105°C

$C_{25}H_{26}N_4O_3S \times HCl \times H_2O$ (517,05)

Ber.: C 58,08 H 5,65 N 10,84

Gef.: 58,25 5,72 10,44

(7) 1-[3-(4-Amidino-phenyl)propionyl]-7-benzylsulfonamido-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-hydrochlorid

Hergestellt aus der gemäß Beispiel 9(7) hergestellten Verbindung

Ausbeute: 51 % der Theorie,

Schmelzpunkt: ab 108°C (Zers.)

$C_{26}H_{28}N_4O_3S \times HCl \times 0,5 H_2O$ (522,07)

Ber.: C 59,82 H 5,79 N 10,73

Gef.: 59,66 5,87 10,45

(8) 1-[3-(4-Amidino-phenyl)propionyl]-6-(4-amino-3,5-dichlor-phenylsulfonamido)-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-hydrochlorid

Hergestellt aus der gemäß Beispiel 10 hergestellten Verbindung

Ausbeute: 73 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 115°C (Zers.)

$C_{25}H_{25}Cl_2N_5O_3S \times HCl$ (582,44)

Ber.: C 51,51 H 4,50 N 12,01

Gef.: 51,52 4,71 11,94

- 76 -

(9) 1-[3-(4-Amidino-phenyl)propionyl]-6-propylsulfonamido-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-hydrochlorid
Hergestellt aus der gemäß Beispiel 10(2) hergestellten Verbindung

Ausbeute: 46 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 123°C (Zers.)

$C_{22}H_{28}N_4O_3S \times HCl$ (465,02)

Ber.: C 56,82 H 6,29 N 12,05

Gef.: 57,19 6,52 11,77

(10) 1-[3-(4-Amidino-phenyl)propionyl]-6-(5-chlor-thien-2-yl-sulfonamido)-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-hydrochlorid
Hergestellt aus der gemäß Beispiel 10(3) hergestellten Verbindung

Ausbeute: 96 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 100°C (Zers.)

$C_{23}H_{23}ClN_4O_3S_2 \times HCl \times 0,5 H_2O$ (548,51)

Ber.: C 50,36 H 4,50 N 10,21

Gef.: 50,66 4,70 10,01

(11) 1-[3-(4-Amidino-phenyl)propionyl]-6-isopropylsulfonamido-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-hydrochlorid
Hergestellt aus der gemäß Beispiel 10(4) hergestellten Verbindung

Ausbeute: 62 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 110°C (Zers.)

$C_{22}H_{28}N_4O_3S \times HCl \times 0,5 H_2O$ (474,02)

Ber.: C 55,74 H 6,26 N 11,82

Gef.: 55,62 6,62 11,07

(12) 1-[3-(4-Amidino-phenyl)propionyl]-6-(3-chlorpropylsulfonamido)-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-hydrochlorid
Hergestellt aus der gemäß Beispiel 10(5) hergestellten Verbindung

Ausbeute: 100 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 85°C (Zers.)

$C_{22}H_{27}ClN_4O_3S \times HCl \times C_2H_5OH$ (545,53)

- 77 -

Ber.: C 52,84 H 6,28 N 10,27

Gef.: 54,01 6,41 9,98

(13) 1-[3-(4-Amidino-phenyl)propionyl]-6-benzylsulfonamido-
1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-hydrochlorid

Ausbeute: 62 % der Theorie,

Schmelzpunkt: ab 80°C

$C_{26}H_{28}N_4O_3S \times HCl \times H_2O$ (531,08)

Ber.: C 58,80 H 5,88 N 10,55 S 6,04

Gef.: 58,75 5,90 10,61 5,95

(14) 1-[3-(4-Amidino-phenyl)propionyl]-6-phenylacetyl-amino-
1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-hydrochlorid

Hergestellt aus der gemäß Beispiel 9(9) hergestellten Verbindung

Ausbeute: 53 % der Theorie,

Schmelzpunkt: ab 150°C

$C_{27}H_{28}N_4O_2 \times HCl \times H_2O$ (495,03)

Ber.: C 65,51 H 6,31 N 11,32

Gef.: 65,58 6,38 11,13

(15) 1-[3-(4-Amidino-phenyl)propionyl]-6-benzoylamino-1,2,3,4-
tetrahydro-chinolin-hydrochlorid

Ausbeute: 75 % der Theorie,

Schmelzpunkt: ab 170°C

$C_{26}H_{26}N_4O_2 \times HCl \times H_2O$ (487,00)

Ber.: C 64,93 H 6,08 N 11,65

Gef.: 65,02 6,22 11,66

(16) 1-[3-(4-Amidino-phenyl)propyl]-6-phenylsulfonamido-
1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-hydrochlorid

Hergestellt aus der gemäß Beispiel 18 hergestellten Verbindung

Ausbeute: 26 % der Theorie,

Schmelzpunkt: ab 140°C

$C_{25}H_{28}N_4O_2S \times HCl \times H_2O$ (503,07);

Ber.: C 59,69 H 6,21 N 11,14 S 6,37

Gef.: 59,72 6,08 10,97 6,38

(17) 1-[3-(4-Amidino-phenyl)thiopropionyl]-6-phenylsulfonamido-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-hydrochlorid

Hergestellt aus der gemäß Beispiel 19 hergestellten Verbindung

Ausbeute: 14 % der Theorie,

Schmelzpunkt: ab 140°C (Zers.)

$C_{25}H_{26}N_4O_2S_2 \times HCl \times H_2O$ (533,12)

Ber.: C 56,33 H 5,48 N 10,51 S 12,03 Cl 6,65

Gef.: 56,45 5,52 10,28 11,87 6,93

(18) 1-[3-(4-Amidino-phenyl)propionyl]-5-phenylsulfonamido-2,3-dihydro-indol-hydrochlorid

Hergestellt aus der gemäß Beispiel 10(6) hergestellten Verbindung

Schmelzpunkt: ab 128°C (Zers.)

$C_{24}H_{24}N_4O_3S \times HCl \times 1,5 H_2O$ (512,01)

Ber.: C 56,14 H 5,31 N 10,96

Gef.: 56,30 5,51 10,96

(19) 1-[3-(4-Amidino-phenyl)propionyl]-7-phenylsulfonamido-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-hydrochlorid

Hergestellt aus der gemäß Beispiel 10(7) hergestellten Verbindung

Ausbeute: 22,0 % der Theorie,

Schmelzpunkt: ab 207°C (Zers.)

$C_{26}H_{28}N_4O_3S \times HCl \times C_2H_5OH$ (559,07)

Ber.: C 60,16 H 6,31 N 10,02

Gef.: 60,44 6,42 9,41

(20) 1-[3-(4-Amidino-phenyl)propionyl]-3-methyl-6-phenylsulfonamido-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-hydrochlorid

Hergestellt aus der gemäß Beispiel 10(8) hergestellten Verbindung

Ausbeute: 55% der Theorie,

Schmelzpunkt: ab 140°C

- 79 -

$C_{26}H_{28}N_4O_3S \times HCl$ (513,07)

Ber.: C 60,86 H 5,70 N 10,92

Gef.: 61,09 6,05 10,21

(21) 1-[3-(4-Amidino-phenyl)propionyl]-4-methyl-6-phenylsulfonamido-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-hydrochlorid

Hergestellt aus der gemäß Beispiel 10(9) hergestellten Verbindung

Ausbeute: 68 % der Theorie,

Schmelzpunkt: ab 133°C (Zers.)

$C_{26}H_{28}N_4O_3S \times HCl$ (513,07)

Ber.: C 60,86 H 5,70 N 10,92

Gef.: 59,82 5,79 20,73

(22) 1-[3-(4-Amidino-phenyl)propionyl]-2-methyl-6-phenylsulfonamido-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-hydrochlorid

Hergestellt aus der gemäß Beispiel 9(14) hergestellten Verbindung

Ausbeute: 37 % der Theorie,

Schmelzpunkt: ab 112°C (Zers.)

$C_{26}H_{29}ClN_4O_3S \times HCl \times 2 H_2O$ (549,07)

Ber.: C 56,87 H 6,06 N 10,02

Gef.: 56,43 5,98 9,90

(23) 1-[3-(4-Amidino-phenyl)propionyl]-6-[(5-dimethylamino-naphth-1-yl)sulfonamido]-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-hydrochlorid

Hergestellt aus der gemäß Beispiel 10(1) hergestellten Verbindung

Ausbeute: 52 % der Theorie,

$C_{31}H_{33}N_5O_3S \times 1,25 HCl$ (601,03)

Ber.: C 61,98 H 5,87 N 11,65

Gef.: 61,64 6,43 10,38

(24) 1-[N-(4-Amidino-benzyl)-aminocarbonyl]-6-phenylsulfonylamino-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-hydrochlorid

Ausbeute: 64 % der Theorie,

- 80 -

$C_{24}H_{25}N_5O_3S$ (463,57)

Massenspektrum: FAB-MS: $(M+H)^+ = 464$

(25) 1-[3-(4-Amidino-phenyl)propyl]-6-phenylsulfonamido-dihydrocarbostryl-hydrochlorid

Schmelzpunkt: ab 136°C

$C_{25}H_{26}N_4O_3S \times HCl \times 2 H_2O$ (535,07)

Ber.: C 56,22 H 5,85 N 10,49

Gef.: 55,15 5,58 10,58

(26) 1-[3-(4-Amidino-phenyl)propionyl]-6-(3-trifluoromethylbenzolsulfonylamino)-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-hydrochlorid
Hergestellt aus der gemäß Beispiel 10(10) hergestellten Verbindung

Ausbeute: 72 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 146-147°C

$C_{26}H_{25}F_3N_4O_3S \times HCl \times C_2H_5OH$ (613,14)

Ber.: C 54,85 H 5,26 N 9,14 Cl 5,78

Gef.: 54,71 5,23 9,10 6,00

(27) 1-[3-(4-Amidino-phenyl)propionyl]-6-(2,5-dichlor-benzolsulfonylamino)-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-hydrochlorid
Hergestellt aus der gemäß Beispiel 10(11) hergestellten Verbindung

Ausbeute: 77 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 239°C

$C_{25}H_{24}Cl_2N_4O_3S \times HCl$ (567,93)

Ber.: C 52,67 H 4,44 N 9,87

Gef.: 50,33 4,86 10,39

(28) 1-[3-(4-Amidino-phenyl)propionyl]-6-(2,3,5,6-tetramethylbenzolsulfonylamino)-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-hydrochlorid
Hergestellt aus der gemäß Beispiel 10(12) hergestellten Verbindung

Ausbeute: 12 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 224-225°C

R_f -Wert: 0,28 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 4:1)

(29) 1-[3-(4-Amidino-phenyl)propionyl]-6-(5-isochinolinyl-sulfonylamino)-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-hydrochlorid

Hergestellt aus der gemäß Beispiel 10(14) hergestellten Verbindung

Ausbeute: 66 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 195°C

$C_{28}H_{27}N_5O_3S \times HCl \times H_2O$ (568,1)

Ber.:	C	58,45	H	5,24	N	12,17
-------	---	-------	---	------	---	-------

Gef.:		57,49		5,64		11,97
-------	--	-------	--	------	--	-------

(30) 1-[3-(4-Amidino-phenyl)propionyl]-6-(cyclopropyl-sulfonylamino)-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-hydrochlorid

Hergestellt aus der gemäß Beispiel 10(15) hergestellten Verbindung

Ausbeute: 87 % der Theorie,

Schmelzpunkt: ab 85°C

$C_{22}H_{26}N_4O_3S \times HCl$ (463,0)

Ber.:	C	57,07	H	5,88	N	12,10
-------	---	-------	---	------	---	-------

Gef.:		56,35		6,55		11,33
-------	--	-------	--	------	--	-------

(31) 1-[3-(4-Amidino-phenyl)propionyl]-6-(benzimidazol-5-yl-sulfonylamino)-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-hydrochlorid

Hergestellt aus der gemäß Beispiel 10(16) hergestellten Verbindung

Ausbeute: 66 % der Theorie,

Schmelzpunkt: ab 220°C

$C_{26}H_{26}N_6O_3S \times HCl \times H_2O$ (557,08)

Ber.:	C	56,06	H	5,25	N	15,09
-------	---	-------	---	------	---	-------

Gef.:		55,76		5,37		14,74
-------	--	-------	--	------	--	-------

(32) 1-[3-(3-Amidino-phenyl)propionyl]-6-phenylsulfonylamino-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-hydrochlorid

Hergestellt aus der gemäß Beispiel 9(24) hergestellten Verbindung

Ausbeute: 17 % der Theorie

Schmelzpunkt: ab 134-139°C

- 82 -

$$\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_3\text{S} \times \text{HCl} \times \text{H}_2\text{O} \quad (517,05)$$

Ber.:	C	58,08	H	5,65	N	10,84
Gef.:		57,52		5,83		10,04

(33) 1-[(4-Amidino-phenyloxy)acetyl]-6-phenylsulfonylamino-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-hydrochlorid

Hergestellt aus der gemäß Beispiel 9(25) hergestellten Verbindung

Ausbeute: 44 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 137-143°C

$$\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_4\text{S} \times \text{HCl} \times \text{H}_2\text{O} \quad (519,02)$$

Ber.:	C	55,54	H	5,24	N	10,79
Gef.:		54,57		5,31		10,50

(34) 1-[2-((4-Amidino-phenyl)-methyl-amino)acetyl]-6-phenylsulfonylamino-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-hydrochlorid

Hergestellt aus der gemäß Beispiel 9(26) hergestellten Verbindung

Ausbeute: 77 % der Theorie,

Schmelzpunkt: sintert ab 180°C

$$\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_3\text{S} \times \text{HCl} \times \text{H}_2\text{O} \quad (532,07)$$

Ber.:	C	56,44	H	5,68	N	13,16	S	6,03
Gef.:		55,71		5,53		13,03		5,87

(35) 1-[3-(4-Amidino-phenyl)-propionyl]-6-(cyclohexylsulfonylamino)-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-hydrochlorid

Hergestellt aus der gemäß Beispiel 10(17) hergestellten Verbindung

Ausbeute: 62 % der Theorie,

Schmelzpunkt: Zersetzung ab 125°C

$$\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_3\text{S} \times \text{HCl} \times \text{H}_2\text{O} \quad (523,10)$$

Ber.:	C	57,40	H	6,74	N	10,71	S	6,13
Gef.:		57,22		6,56		10,58		6,07

(36) 1-[3-(4-Amidino-phenyl)propionyl]-6-(3-tolyl-sulfonylamino)-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-hydrochlorid

- 83 -

Hergestellt aus der gemäß Beispiel 10(18) hergestellten Verbindung

Ausbeute: 69 % der Theorie,

Schmelzpunkt: ab 260°C

$C_{26}H_{28}N_4O_3S \times HCl \times H_2O$ (531,08)

Ber.:	C	58,80	H	5,88	N	10,54
-------	---	-------	---	------	---	-------

Gef.:		58,97		5,84		10,40
-------	--	-------	--	------	--	-------

(37) 1-[3-(4-Amidino-phenyl)propionyl]-6-(4-methoxy-benzolsulfonylamino)-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-hydrochlorid

Hergestellt aus der gemäß Beispiel 10(19) hergestellten Verbindung

Ausbeute: 80 % der Theorie,

$C_{26}H_{28}N_4O_4S \times HCl \times H_2O$ (547,08)

Ber.:	C	57,08	H	5,71	N	10,24
-------	---	-------	---	------	---	-------

Gef.:		56,89		6,19		9,27
-------	--	-------	--	------	--	------

(38) 1-[3-(4-Amidino-phenyl)-propionyl]-6-(3-aminocarbonyl-benzol-sulfonylamino)-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-hydrochlorid

Ausbeute: 32 % der Theorie,

$C_{26}H_{27}N_5O_4S \times HCl \times H_2O$ (560,08)

Ber.:	C	55,76	H	5,40	N	12,50
-------	---	-------	---	------	---	-------

Gef.:		54,15		5,74		10,75
-------	--	-------	--	------	--	-------

(39) 1-[3-(4-Amidino-phenyl)-propionyl]-6-(N-benzoyl-methyl-amino)-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-hydrochlorid

Hergestellt aus der gemäß Beispiel 11(2) hergestellten Verbindung

Ausbeute: 65 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 90-92°C

$C_{27}H_{28}N_4O_2 \times HCl \times 2H_2O$ (512,03)

Ber.:	C	63,34	H	6,30	N	10,94
-------	---	-------	---	------	---	-------

Gef.:		63,21		6,48		10,92
-------	--	-------	--	------	--	-------

(40) 1-[3-(4-Amidino-phenyl)-propionyl]-6-[N-(4-chlorbenzoyl)-methylamino]-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-hydrochlorid

Hergestellt aus der gemäß Beispiel 11(3) hergestellten Verbindung

Ausbeute: 76 % der Theorie,

$C_{27}H_{27}N_4O_2Cl \times HCl \times H_2O$ (529,47)

Ber.:	C	61,24	H	5,71	N	10,58
Gef.:		61,70		5,88		10,37

(41) 1-[3-(4-Amidino-phenyl)-propionyl]-6-[N-(1-naphthoyl)-methylamino]-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-hydrochlorid

Hergestellt aus der gemäß Beispiel 11(4) hergestellten Verbindung

Ausbeute: 71 % der Theorie,

$C_{31}H_{30}N_4O_2 \times HCl \times 1,5 H_2O$ (554,09)

Ber.:	C	67,19	H	6,18	N	10,11
Gef.:		67,22		6,12		10,19

(42) 1-[3-(4-Amidino-phenyl)-propionyl]-6-[N-(2-naphthoyl)-methylamino]-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-hydrochlorid

Hergestellt aus der gemäß Beispiel 11(5) hergestellten Verbindung

Ausbeute: 72 % der Theorie,

$C_{31}H_{30}N_4O_2 \times HCl \times H_2O$ (545,09)

Ber.:	C	68,30	H	6,10	N	10,27
Gef.:		68,03		6,28		10,27

(43) 1-[3-(4-Amidino-phenyl)-propionyl]-6-(N-butyryl-methylamino)-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-hydrochlorid

Hergestellt aus der gemäß Beispiel 11(6) hergestellten Verbindung

Ausbeute: 59 % der Theorie,

$C_{24}H_{30}N_4O_2 \times HCl \times H_2O$ (461,01)

Ber.:	C	62,52	H	7,21	N	12,15
Gef.:		62,66		7,28		11,84

(44) 1-[3-(4-Amidino-2-nitro-phenyl)-propionyl]-6-phenylsulfonylamino-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-hydrochlorid
Hergestellt aus der gemäß Beispiel 9(28) hergestellten Verbindung

Ausbeute: 35 % der Theorie,

R_f-Wert: 0,44 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 4:1)

(45) 1-[3-(4-Amidino-3-amino-phenyl)-propionyl]-6-phenylsulfonylamino-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-hydrochlorid

Ausbeute: 53 % der Theorie,

C₂₅H₂₇N₅O₃ x 2 HCl (514,65)

Ber.:	C	54,49	H	5,30	N	12,70
Gef.:		54,60		5,61		12,47

(46) 1-[3-(4-Amidino-2-acetylamino-phenyl)-propionyl]-6-phenylsulfonylamino-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-hydrochlorid
Hergestellt aus der gemäß Beispiel 11(7) hergestellten Verbindung

Ausbeute: 59 % der Theorie,

C₂₇H₂₉N₅O₄S x HCl (556,08)

Ber.:	C	53,32	H	5,44	S	5,76
Gef.:		52,93		5,87		5,50

(47) 1-[3-(4-Amidino-2-(2-ethoxycarbonylethylcarbonylamino)-phenyl)-propionyl]-6-phenylsulfonylamino-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-hydrochlorid

Hergestellt aus der gemäß Beispiel 11(8) hergestellten Verbindung

Ausbeute: 35 % der Theorie,

C₃₁H₃₅N₃O₆S x HCl (642,18)

Ber.:	C	57,98	H	5,49	N	10,90
Gef.:		55,39		5,91		10,43

(48) 1-(4-Amidino-benzoyl)-6-phenylsulfonylamino-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-hydrochlorid

Hergestellt aus der gemäß Beispiel 9(29) hergestellten Verbindung

- 86 -

Ausbeute: 62 % der Theorie,

 $C_{23}H_{22}N_4O_3S \times HCl \times H_2O$ (489,00)

Ber.:	C	56,49	H	5,15	N	11,46
Gef.:		55,80		5,04		11,15

(49) 1-[3-(4-Amidino-3-fluor-phenyl)-propionyl]-6-phenylsulfon-
 fonylamino-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-hydrochlorid

Hergestellt aus der gemäß Beispiel 9(31) hergestellten Verbin-
 dung

Ausbeute: 55 % der Theorie,

 $C_{25}H_{25}FN_4O_3S \times HCl$ (517,03)

Ber.:	C	58,08	H	5,07	N	10,84
Gef.:		57,63		5,18		10,75

(50) 1-[3-(2-Amidino-pyridin-5-yl)-propionyl]-6-phenylsulfon-
 ylamino-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-hydrochlorid

Hergestellt aus der gemäß Beispiel 9(32) hergestellten Verbin-
 dung

Ausbeute: 68 % der Theorie,

 $C_{24}H_{25}N_5O_3S \times HCl \times H_2O$ (518,04)

Ber.:	C	55,65	H	5,45	N	13,52
Gef.:		55,23		5,54		12,75

(51) 1-[3-(4-Amidino-phenyl)-acroyl]-6-phenylsulfonylamino-
 1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-hydrochlorid

Hergestellt aus der gemäß Beispiel 9(33) hergestellten Verbin-
 dung

Ausbeute: 18 % der Theorie,

 $C_{25}H_{24}N_4O_3S \times HCl \times H_2O$ (515,04)

Ber.:	C	58,30	H	5,28	N	10,88	S	6,23
Gef.:		56,82		5,29		10,84		6,29

(52) 1-[3-(4-Amidino-phenyl)-propionyl]-6-piperidinocarbonyl-
 1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-hydrochlorid

Hergestellt aus der gemäß Beispiel 9(34) hergestellten Verbin-
 dung

Ausbeute: 65 % der Theorie,

- 87 -

 $C_{25}H_{30}N_4O_2 \times HCl \times 1,5 H_2O$ (481,99)

Ber.:	C	62,29	H	7,11	N	11,62
Gef.:		61,78		6,94		11,40

(53) 1-[3-(4-Amidino-phenyl)-propionyl]-6-benzylaminocarbonyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-hydrochlorid

Ausbeute: 3 % der Theorie,

 $C_{27}H_{28}N_4O_2$ (440,55)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 442$

(54) 1-[3-(4-Amidino-phenyl)-propionyl]-6-(N-methyl-phenylaminocarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-hydrochlorid

Hergestellt aus der gemäß Beispiel 9(36) hergestellten Verbindung

Ausbeute: 5 % der Theorie,

 $C_{27}H_{28}N_4O_2 \times HCl \times H_2O$ (494,99)

Ber.:	C	65,51	H	6,31	N	11,32
Gef.:		65,60		6,26		11,23

(55) 1-[3-(4-Amidino-phenyl)-propionyl]-6-diethylaminocarbonyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-hydrochlorid

Hergestellt aus der gemäß Beispiel 9(37) hergestellten Verbindung

Ausbeute: 7 % der Theorie,

 $C_{24}H_{30}N_4O_2 \times HCl \times 2,5 H_2O$ (487,98)

Ber.:	C	59,07	H	7,44	N	11,48
Gef.:		59,05		7,06		11,12

(56) 1-[3-(4-Amidino-phenyl)-propionyl]-6-(3,5-dimethyl-piperidinocarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-hydrochlorid

Hergestellt aus der gemäß Beispiel 9(38) hergestellten Verbindung

Ausbeute: 7 % der Theorie,

 $C_{27}H_{34}N_4O_2 \times HCl \times 2 H_2O$ (519,04)

Ber.:	C	61,41	H	7,63	N	10,61
Gef.:		60,76		7,36		10,35

(57) 1-[3-(4-Amidino-phenyl)-propionyl]-6-(N-phenyl-butylaminocarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-hydrochlorid

Hergestellt aus der gemäß Beispiel 12 hergestellten Verbindung

Ausbeute: 15 % der Theorie,

$C_{30}H_{34}N_4O_2 \times HCl \times H_2O$ (537,07)

Ber.:	C	67,08	H	6,94	N	10,43
Gef.:		67,07		6,85		10,23

(58) 1-[3-(4-Amidino-phenyl)-propionyl]-6-[N-(4-chlorphenyl)-methylaminocarbonyl]-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-hydrochlorid

Hergestellt aus der gemäß Beispiel 12(1) hergestellten Verbindung

Ausbeute: 33 % der Theorie,

$C_{27}H_{27}N_4O_2 \times HCl \times H_2O$ (529,43)

Ber.:	C	61,25	H	5,71	N	10,58
Gef.:		60,74		5,70		10,24

(59) 1-[3-(4-Amidino-phenyl)-propionyl]-6-(N-phenyl-ethylaminocarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-hydrochlorid

Hergestellt aus der gemäß Beispiel 12(2) hergestellten Verbindung

Ausbeute: 64 % der Theorie,

$C_{28}H_{30}N_4O_2 \times HCl \times H_2O$ (509,02)

Ber.:	C	66,06	H	6,53	N	11,01
Gef.:		66,55		6,49		10,82

(60) 1-[3-(4-Amidino-phenyl)-propionyl]-6-diphenylaminocarbonyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-hydrochlorid

Hergestellt aus der gemäß Beispiel 12(3) hergestellten Verbindung

Ausbeute: 41 % der Theorie,

$C_{32}H_{30}N_4O_2 \times 2 HCl \times 2 H_2O$ (611,57)

Ber.:	C	62,85	H	5,94	N	9,17
Gef.:		61,57		5,99		8,61

(61) 1-[3-(4-Amidino-phenyl)-propionyl]-6-(N-phenyl-benzylaminocarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-hydrochlorid

Hergestellt aus der gemäß Beispiel 12(4) hergestellten Verbindung

Ausbeute: 33 % der Theorie,

Schmelzpunkt: Zersetzung ab 130°C

(62) 1-[3-(4-Amidino-phenyl)-propionyl]-6-(N-ethoxycarbonylmethyl-phenylaminocarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-hydrochlorid

Hergestellt aus der gemäß Beispiel 12(5) hergestellten Verbindung

Ausbeute: 64 % der Theorie,

$C_{30}H_{32}N_4O_2 \times HCl$ (549,05)

Ber.:	C	65,62	H	6,06	N	10,20
Gef.:		66,23		6,29		10,12

(63) 1-[3-(4-Amidino-phenyl)-propionyl]-6-(N-cyclohexyl-methylaminocarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-hydrochlorid

Hergestellt aus der gemäß Beispiel 12(6) hergestellten Verbindung

Ausbeute: 30 % der Theorie,

$C_{27}H_{34}N_4O_2 \times HCl \times 0,5 H_2O$ (492,04)

Ber.:	C	65,90	H	7,38	N	11,39
Gef.:		65,88		7,41		11,14

(64) 1-[3-(4-Amidino-phenyl)-propionyl]-6-(4-methyl-piperidinocarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-hydrochlorid

Hergestellt aus der gemäß Beispiel 9(22) hergestellten Verbindung

Ausbeute: 38 % der Theorie,

$C_{26}H_{32}N_4O_2 \times HCl \times 2,5 H_2O$ (514,02)

Ber.:	C	60,75	H	7,45	N	10,90
Gef.:		60,51		7,14		10,70

(65) 1-[3-(4-Amidino-phenyl)-propionyl]-6-morpholinocarbonyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-hydrochlorid

Hergestellt aus der gemäß Beispiel 9(23) hergestellten Verbindung

- 90 -

Ausbeute: 70 % der Theorie,

 $C_{24}H_{28}N_4O_3 \times HCl \times 2,5 H_2O$ (501,96)

Ber.:	C	57,42	H	6,83	N	11,16
Gef.:		57,86		6,63		10,73

(66) 1-[3-(4-Amidino-phenyl)-propionyl]-6-(N-ethoxycarbonyl-methyl-cyclohexylaminocarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-hydrochlorid

Hergestellt aus der gemäß Beispiel 12(7) hergestellten Verbindung

Ausbeute: 77 % der Theorie,

 $C_{30}H_{38}N_4O_4 \times HCl \times 0,5 H_2O$ (564,10)

Ber.:	C	63,87	H	7,15	N	9,93
Gef.:		63,43		7,18		9,43

(67) 1-[3-(4-Amidino-phenyl)-propionyl]-6-(2-ethoxycarbonyl-pyrrolidinocarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-hydrochlorid

Hergestellt aus der gemäß Beispiel 12(8) hergestellten Verbindung

Ausbeute: 61 % der Theorie,

 $C_{27}H_{32}N_4O_4 \times HCl \times H_2O$ (531,02)

Ber.:	C	61,06	H	6,64	N	10,55
Gef.:		60,50		6,57		10,50

(68) 1-[3-(4-Amidino-phenyl)-propionyl]-6-(2-ethoxycarbonyl-piperidinocarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-hydrochlorid

Hergestellt aus der gemäß Beispiel 12(9) hergestellten Verbindung

Ausbeute: 63 % der Theorie,

 $C_{28}H_{34}N_4O_4 \times HCl \times H_2O$ (545,05)

Ber.:	C	61,69	H	6,84	N	10,28
Gef.:		61,45		6,67		9,96

(69) 1-[3-(4-Amidino-phenyl)-propionyl]-6-(3-ethoxycarbonyl-piperidinocarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-hydrochlorid

Hergestellt aus der gemäß Beispiel 12(10) hergestellten Verbindung

- 91 -

Ausbeute: 70 % der Theorie,

 $C_{28}H_{34}N_4O_4 \times HCl \times H_2O$ (545,05)

Ber.:	C	61,69	H	6,84	N	10,28
Gef.:		61,69		6,82		10,21

(70) 1-[3-(4-Amidino-phenyl)-propionyl]-6-[N-(2-acetylamino-ethyl)-phenylaminocarbonyl]-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-hydrochlorid

Hergestellt aus der gemäß Beispiel 12(11) hergestellten Verbindung

Ausbeute: 22 % der Theorie,

 $C_{30}H_{33}N_5O_3 \times HCl \times 1,5 H_2O$ (575,1)

Ber.:	C	62,61	H	6,44	N	12,18
Gef.:		62,76		6,35		12,04

(71) 1-[3-(4-Amidino-phenyl)-propionyl]-6-[N-(2-aminoethyl)-phenylaminocarbonyl]-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-hydrochlorid

Hergestellt aus der gemäß Beispiel 13 hergestellten Verbindung

Ausbeute: 36 % der Theorie,

Massenspektrum: FAB-MS $(M+H)^+ = 470$

(72) 1-[3-(4-Amidino-phenyl)-propionyl]-6-benzylamino-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-hydrochlorid

Hergestellt aus der gemäß Beispiel 14 hergestellten Verbindung

Ausbeute: 66 % der Theorie,

 $C_{26}H_{28}N_4O \times HCl \times 1,5 H_2O$ (476,04)

Ber.:	C	65,60	H	6,77	N	11,77
Gef.:		65,17		6,81		11,36

(73) 1-[3-(4-Amidino-phenyl)-propionyl]-6-(naphth-1-yl-methyl-amino)-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-hydrochlorid

Hergestellt aus der gemäß Beispiel 14(1) hergestellten Verbindung

Ausbeute: 45 % der Theorie,

 $C_{30}H_{30}N_4O \times HCl \times 2 H_2O$ (535,1)

Ber.:	C	67,33	H	6,59	N	10,47
Gef.:		66,07		6,85		9,42

(74) 1-[3-(4-Amidino-phenyl)-propionyl]-6-(naphthalin-2-yl-methyl-amino)-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-hydrochlorid

Hergestellt aus der gemäß Beispiel 14(2) hergestellten Verbindung

Ausbeute: 72 % der Theorie,

$C_{30}H_{30}N_4O \times HCl \times 2 H_2O$ (535,1)

Ber.:	C	67,33	H	6,59	N	10,47
Gef.:		67,21		6,64		10,05

(75) 1-[3-(4-Amidino-phenyl)-propionyl]-6-(N-methyl-benzyl-amino)-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-hydrochlorid

Hergestellt aus der gemäß Beispiel 14(3) hergestellten Verbindung

Ausbeute: 59 % der Theorie

$C_{27}H_{30}N_4O \times HCl \times H_2O$ (481,06)

Ber.:	C	67,41	H	6,91	N	11,64
Gef.:		67,44		7,03		11,28

(76) 1-[3-(4-Amidino-phenyl)-propionyl]-6-(N-ethoxycarbonyl-methyl-benzylamino)-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-hydrochlorid

Hergestellt aus der gemäß Beispiel 6(1) hergestellten Verbindung

Ausbeute: 52 % der Theorie,

$C_{30}H_{34}N_4O_3 \times HCl \times H_2O$ (553,13)

Ber.:	C	64,10	H	6,81	N	9,96
Gef.:		64,17		6,76		10,04

(77) 1-[3-(4-Amidino-phenyl)-propionyl]-6-[N-(ethoxycarbonyl-methyl)-N-(naphth-2-yl-methyl)-amino]-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-hydrochlorid

Hergestellt aus der gemäß Beispiel 6(2) hergestellten Verbindung

Ausbeute: 84 % der Theorie,

$C_{34}H_{36}N_4O_3 \times HCl \times 1,5 H_2O$ (612,19)

Ber.:	C	66,70	H	6,58	N	9,15
Gef.:		66,81		6,40		9,46

(78) 1-[3-(4-Amidino-phenyl)-propionyl]-6-[N-(ethoxycarbonylmethyl)-N-(naphth-1-yl-methyl)-amino]-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-hydrochlorid

Hergestellt aus der gemäß Beispiel 6(3) hergestellten Verbindung

Ausbeute: 69 % der Theorie,

$C_{34}H_{36}N_4O_3 \times HCl \times 1,5 H_2O$ (612,19)

Ber.:	C	66,70	H	6,58	N	9,15
Gef.:		66,83		6,44		9,14

(79) 1-[3-(4-Amidino-phenyl)-propionyl]-6-(N-acetyl-N-benzylamino)-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-hydrochlorid

Hergestellt aus der gemäß Beispiel 11(9) hergestellten Verbindung

Ausbeute: 46 % der Theorie,

$C_{28}H_{30}N_4O_2 \times HCl \times 2 H_2O$ (527,07)

Ber.:	C	63,80	H	6,69	N	10,63
Gef.:		63,69		6,86		10,21

(80) 1-[3-(4-Amidino-phenyl)-propionyl]-6-(N-pentanoyl-N-benzylamino)-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-hydrochlorid

Ausbeute: 63 % der Theorie,

Hergestellt aus der gemäß Beispiel 11(10) hergestellten Verbindung

$C_{31}H_{36}N_4O_2 \times HCl \times H_2O$ (551,15)

Ber.:	C	67,55	H	7,13	N	10,16
Gef.:		66,99		7,30		10,08

(81) 1-[3-(4-Amidino-phenyl)-propionyl]-6-[N-(2-ethoxycarbonylethylcarbonyl)-benzylamino]-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-hydrochlorid

Hergestellt aus der gemäß Beispiel 11(11) hergestellten Verbindung

Ausbeute: 66 % der Theorie,

$C_{32}H_{36}N_4O_4 \times HCl \times 0,5 H_2O$ (586,16)

- 94 -

Ber.:	C	65,57	H	6,53	N	9,55
Gef.:		65,07		6,34		9,79

(82) 1-[3-(4-Amidino-phenyl)-propionyl]-6-(N-methanesulfonyl-benzylamino)-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-hydrochlorid
Hergestellt aus der gemäß Beispiel 10(22) hergestellten Verbindung

Ausbeute: 60 % der Theorie,

$C_{27}H_{30}N_4O_3S \times HCl$ (527,12)

Ber.:	C	61,52	H	5,92	N	10,62
Gef.:		61,18		6,26		10,45

(83) 1-[3-(4-Amidino-phenyl)-propionyl]-6-[N-(ethylaminocarbonylmethyl)-benzylamino]-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-hydrochlorid

Hergestellt aus der gemäß Beispiel 14 hergestellten Verbindung

Ausbeute: 57 % der Theorie,

$C_{30}H_{35}N_5O_2 \times HCl \times 2 H_2O$ (570,14)

Ber.:	C	63,20	H	7,00	N	12,28
Gef.:		63,06		7,00		11,61

(84) 1-[3-(4-Amidino-phenyl)-propionyl]-6-[N-(N,N-dipropylaminocarbonylmethyl)-benzylamino]-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-hydrochlorid

Hergestellt aus der gemäß Beispiel 14(1) hergestellten Verbindung

Ausbeute: 62 % der Theorie,

$C_{34}H_{43}N_5O_2 \times HCl \times H_2O$ (608,25)

Ber.:	C	67,14	H	7,62	N	11,51
Gef.:		67,72		7,67		11,17

(85) 1-[3-(4-Amidino-phenyl)-propionyl]-6-[N-(benzylaminocarbonylmethyl)-benzylamino]-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-hydrochlorid

Hergestellt aus der gemäß Beispiel 15(2) hergestellten Verbindung

- 95 -

Ausbeute: 50 % der Theorie,

 $C_{35}H_{37}N_5O_2 \times HCl \times 2 H_2O$ (632,21)

Ber.:	C	66,49	H	6,69	N	11,07
-------	---	-------	---	------	---	-------

Gef.:		66,65		6,78		10,56
-------	--	-------	--	------	--	-------

(86) 1-[3-(4-Amidino-phenyl)-propionyl]-6-[N-(phenylaminocarbonylmethyl)-benzylamino]-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-hydrochlorid

Hergestellt aus der gemäß Beispiel 15(3) hergestellten Verbindung

Ausbeute: 78 % der Theorie,

 $C_{34}H_{35}N_5O_2 \times HCl \times H_2O$ (600,19)

Ber.:	C	68,04	H	6,38	N	11,66
-------	---	-------	---	------	---	-------

Gef.:		67,92		6,58		11,37
-------	--	-------	--	------	--	-------

(87) 1-[3-(4-Amidino-phenyl)-propionyl]-6-phenylaminosulfonyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-hydrochlorid

Hergestellt aus der gemäß Beispiel 16b) hergestellten Verbindung

Ausbeute: 21 % der Theorie,

 $C_{25}H_{26}NO_3S \times 2 HCl \times H_2O$ (553,51)

Ber.:	C	54,25	H	5,46	N	10,12
-------	---	-------	---	------	---	-------

Gef.:		54,52		5,54		10,16
-------	--	-------	--	------	--	-------

(88) 1-[3-(4-Amidino-phenyl)-propionyl]-6-benzylaminosulfonyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-hydrochlorid

Hergestellt aus der gemäß Beispiel 16(1) hergestellten Verbindung

Ausbeute: 28 % der Theorie,

 $C_{26}H_{28}N_4O_3S \times HCl \times 2 H_2O$ (549,09)

Ber.:	C	56,87	H	6,06	N	10,20
-------	---	-------	---	------	---	-------

Gef.:		57,40		5,74		9,94
-------	--	-------	--	------	--	------

(89) 1-[3-(4-Amidino-phenyl)-propionyl]-6-phenylsulfonyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-hydrochlorid

Hergestellt aus der gemäß Beispiel 16(2) hergestellten Verbindung

- 96 -

Ausbeute: 48 % der Theorie,

 $C_{25}H_{25}N_3O_3S \times HCl \times H_2O$ (502,01)

Ber.:	C	59,81	H	5,62	N	8,37
-------	---	-------	---	------	---	------

Gef.:		59,94		5,59		8,26
-------	--	-------	--	------	--	------

(90) 1-[3-(4-Amidino-phenyl)-propionyl]-6-benzoyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-hydrochlorid

Hergestellt aus der gemäß Beispiel 16(3) hergestellten Verbindung

Ausbeute: 56 % der Theorie,

 $C_{26}H_{25}N_3O_2 \times HCl \times 1,5 H_2O$ (474,95)

Ber.:	C	65,75	H	6,15	N	8,85
-------	---	-------	---	------	---	------

Gef.:		66,12		5,93		9,05
-------	--	-------	--	------	--	------

(91) 1-[3-(4-Amidino-phenyl)-propionyl]-6-(2,2-diphenyl-ethyl-amino)-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-hydrochlorid

Hergestellt aus der gemäß Beispiel 14(4) hergestellten Verbindung

Ausbeute: 82 % der Theorie,

 $C_{33}H_{34}N_4O \times HCl \times 2 H_2O$ (575,16)

Ber.:	C	68,91	H	6,81	N	9,74
-------	---	-------	---	------	---	------

Gef.:		67,62		6,82		9,26
-------	--	-------	--	------	--	------

(92) 1-[3-(4-Amidino-phenyl)-propionyl]-6-(N-ethoxycarbonylmethyl-2,2-diphenylethylamino)-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-hydrochlorid

Hergestellt aus der gemäß Beispiel 6(4) hergestellten Verbindung

Ausbeute: 84 % der Theorie,

 $C_{37}H_{40}N_4O_3 \times HCl \times H_2O$ (643,25)

Ber.:	C	68,62	H	6,73	N	8,71
-------	---	-------	---	------	---	------

Gef.:		69,13		6,75		8,83
-------	--	-------	--	------	--	------

(93) 1-[3-(4-Amidino-phenyl)-propionyl]-6-(2-oxo-pyrrolidino)-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-hydrochlorid

Hergestellt aus der gemäß Beispiel 11(12) hergestellten Verbindung

- 97 -

Ausbeute: 59 % der Theorie,

 $C_{23}H_{26}N_4O_2 \times HCl \times 1,5 H_2O$ (453,98)

Ber.:	C	60,84	H	6,66	N	12,34
-------	---	-------	---	------	---	-------

Gef.:		60,86		6,88		11,45
-------	--	-------	--	------	--	-------

(94) 1-[3-(4-Amidino-phenyl)-propionyl]-6-(2-oxo-piperidino)-
1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-hydrochlorid

Hergestellt aus der gemäß Beispiel 11(13) hergestellten Ver-
bindung

Ausbeute: 59 % der Theorie,

 $C_{24}H_{28}N_4O_2 \times HCl \times 1,5 H_2O$ (468,01)

Ber.:	C	61,59	H	6,90	N	11,97
-------	---	-------	---	------	---	-------

Gef.:		61,78		7,02		11,46
-------	--	-------	--	------	--	-------

(95) 1-[N-(4-Amidino-benzyl)-methyaminocarbonyl]-6-phenylsul-
fonylamino-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-hydrochlorid

Hergestellt aus der gemäß Beispiel 17 hergestellten Verbindung

Ausbeute: 59 % der Theorie,

 $C_{25}H_{27}N_5O_3S$ (477,60)Massenspektrum: FAB-MS: $(M+H)^+ = 478$ Beispiel 25

1-[3-(4-Amidino-phenyl)-propionyl]-6-[N-(3-methoxycarbonylpro-
pyl)-naphth-1-yl-sulfonylamino]-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin

0,89 g 1-[3-(4-Benzoyloxycarbonylamidino-phenyl)-propionyl]-
6-[N-(3-methoxycarbonylpropyl)-naphth-1-yl-sulfonylamino]-
1,2,3,4-tetrahydro-chinolin (siehe Beispiel 7(3)) werden in
30 ml Methanol und 1,1 ml 1 N Salzsäure gelöst und über Pal-
ladiumkohle bei Raumtemperatur 3 Stunde mit 3 bar Wasserstoff
hydriert. Anschließend filtriert man vom Katalysator ab, engt
die Lösung ein und chromatographiert den Rückstand über eine
Kieselgelsäule mit Methylenchlorid/Methanol (8,5:1,5). Die
Hauptfraktion wird einrotiert und das erhaltene Material
getrocknet.

Ausbeute: 0,39 g (53% der Theorie),

- 98 -

 $C_{34}H_{36}N_4O_5S \times HCl \times H_2O$ (667,23)

Ber.:	C	61,21	H	5,89	N	8,40
Gef.:		61,50		5,98		8,52

Analog werden hergestellt:

(1) 1-[3-(4-Amidino-phenyl)-propionyl]-6-[N-(1-ethoxycarbonyl-ethyl)-naphth-1-yl-sulfonylamino]-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-hydrochlorid

Ausbeute: 63 % der Theorie,

 $C_{34}H_{36}N_4O_5S \times HCl \times H_2O$ (667,23)

Ber.:	C	61,21	H	5,89	N	8,40
Gef.:		60,46		5,71		8,18

(2) 1-[3-(4-Amidino-phenyl)-propionyl]-6-[N-(naphth-1-yl-sulfonyl-methylamino)-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-hydrochlorid

Ausbeute: 70 % der Theorie,

 $C_{30}H_{30}N_4O_3S \times HCl \times 1,5 H_2O$ (590,15)

Ber.:	C	61,06	H	5,81	N	9,49
Gef.:		60,73		5,74		9,51

(3) 1-[3-(4-Amidino-phenyl)-propionyl]-6-[N-(naphth-1-yl-sulfonyl-benzylamino)-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-hydrochlorid

Ausbeute: 81 % der Theorie,

 $C_{36}H_{34}N_4O_3S \times HCl \times 1,5 H_2O$ (666,25)

Ber.:	C	64,90	H	5,75	N	8,41
Gef.:		65,09		5,78		8,44

(4) 1-[3-(4-Amidino-phenyl)-propionyl]-6-[N-(naphth-1-yl-sulfonyl)-N-(2-morpholinoethyl)-amino]-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-hydrochlorid

Hergestellt aus 1-[3-(4-Benzylloxycarbonylamidino-phenyl)-propionyl]-6-[N-(naphth-1-yl-sulfonyl)-N-(2-morpholinoethyl)-amino]-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin

Ausbeute: 40 % der Theorie,

 $C_{35}H_{37}N_5O_5S \times HCl \times 2,5 H_2O$ (721,28)

- 99 -

Ber.:	C	58,28	H	6,01	N	9,71
Gef.:		58,21		5,88		9,48

(5) 1-[3-(4-Amidino-phenyl)-propionyl]-6-[N-(naphth-1-yl-sulfonyl)-N-(ethoxycarbonylmethyl)-amino]-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-hydrochlorid

Ausbeute: 70 % der Theorie,

$C_{33}H_{34}N_4O_5S \times HCl \times H_2O$ (653,20)

Ber.:	C	60,68	H	5,71	N	8,58
Gef.:		60,01		5,69		8,54

(6) 1-[3-(4-Amidino-phenyl)-propionyl]-6-[N-(naphth-1-yl-sulfonyl)-N,N-(di(methoxycarbonylmethyl)-aminocarbonylmethyl)-amino]-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin

Hergestellt aus der gemäß Beispiel 7(8) hergestellten Verbindung

Ausbeute: 67 % der Theorie,

$C_{37}H_{39}N_5O_8S \times HCl \times H_2O$ (768,29)

Ber.:	C	57,84	H	5,51	N	9,12
Gef.:		57,49		5,52		9,07

Beispiel 26

1-[3-(4-Amidino-phenyl)-propionyl]-6-(2,4,6-trimethyl-benzol-sulfonylamino)-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-hydrojodid

1,32 g (2,7 mMol) 1-[3-(4-Cyano-phenyl)-propionyl]-6-(2,4,6-trimethyl-benzolsulfonylamino)-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin (siehe Beispiel 10(13)) werden in 20 ml Pyridin gelöst und mit 2 ml Triethylamin versetzt. Anschließend werden unter Eiskühlung 3,6 g Schwefelwasserstoff eingeleitet und die Lösung über Nacht gerührt. Dann wird 2 Stunden Stickstoff durch die Lösung geblasen und anschließend eingeengt. Den Rückstand nimmt man mit Eis und 3 ml konzentrierter Salzsäure auf und extrahiert 3 mal mit Essigester. Die organische Phase wird getrocknet und einrotiert. Das rohe Thioamidderivat wird in 50 ml Aceton gelöst und 2,5 Stunden mit 8 ml Methyljodid bei 45°C gerührt

- 100 -

und schließlich einrotiert. Dann wird der Rückstand in 50 ml Methanol oder Ethanol gelöst, mit 3 g Ammoniumacetat versetzt, und 6 Stunden bei 45°C gerührt und dann eingeeengt. Das entstehende Amidin wird über eine Kieselgelsäule gereinigt.

Ausbeute: 46 % der Theorie,

Schmelzpunkt: ab 124°C

$C_{28}H_{32}N_4O_3S \times HJ$ (632,57)

Ber.:	C	53,17	H	5,26	N	8,86
-------	---	-------	---	------	---	------

Gef.:		51,05		5,44		8,57
-------	--	-------	--	------	--	------

Analog werden hergestellt:

(1) 1-[3-(4-Amidino-phenyl)-propionyl]-6-[N-(chinolin-8-sulfonyl)-N-(ethoxycarbonylmethyl)-amino]-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-hydrojodid

Hergestellt aus 1-[3-(4-Cyano-phenyl)-propionyl]-6-[N-(chinolin-8-sulfonyl)-N-(ethoxycarbonylmethyl)-amino]-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin (siehe Beispiel 10(20)).

Ausbeute: 48 % der Theorie,

$C_{32}H_{33}N_5O_5S \times HJ \times 0,5 H_2O$ (736,63)

Ber.:	C	52,18	H	4,79	N	9,51
-------	---	-------	---	------	---	------

Gef.:		52,13		4,90		9,39
-------	--	-------	--	------	--	------

(2) 1-[3-(4-Amidino-phenyl)-propionyl]-6-[N-(isochinolin-5-sulfonyl)-N-(ethoxycarbonylmethyl)-amino]-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-hydrojodid

Hergestellt aus 1-[3-(4-Cyano-phenyl)-propionyl]-6-[N-(isochinolin-5-sulfonyl)-N-(ethoxycarbonylmethyl)-amino]-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin (siehe Beispiel 7)

Ausbeute: 17 % der Theorie,

$C_{32}H_{33}N_5O_5S \times HJ \times H_2O$ (745,63)

Ber.:	C	51,55	H	4,87	N	9,39
-------	---	-------	---	------	---	------

Gef.:		51,30		4,96		8,87
-------	--	-------	--	------	--	------

(3) 1-[3-(4-Amidino-phenyl)-propionyl]-6-[N-(phenylmethansulfonyl)-N-(ethoxycarbonylmethyl)-amino]-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-hydrojodid

- 101 -

Hergestellt aus der gemäß Beispiel 10(24) hergestellten Verbindung

Ausbeute: 57 % der Theorie,

Schmelzpunkt: sintert ab 110°C

$C_{30}H_{34}N_4O_5S \times HJ \times 0,5 H_2O$ (699,61)

Ber.:	C	51,50	H	5,19	N	8,01
Gef.:		51,52		5,27		7,79

(4) 1-[3-(4-Amidino-phenyl)-propionyl]-6-[N-(n-butylsulfonyl)-N-(ethoxycarbonylmethyl)-amino]-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-hydrojodid

Hergestellt aus der gemäß Beispiel 7(1) hergestellten Verbindung

Ausbeute: 56 % der Theorie,

$C_{27}H_{36}N_4O_5S \times HJ$ (656,59)

Ber.:	C	49,39	H	5,68	N	8,53
Gef.:		48,88		5,77		8,38

(5) 1-[(4-Amidino-phenoxy)-acetyl]-6-[N-(1-naphthylsulfonyl)-ethoxycarbonylmethylamino]-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-hydrojodid

Hergestellt aus der gemäß Beispiel 9(27) hergestellten Verbindung

Ausbeute: 48 % der Theorie,

$C_{32}H_{32}N_4O_6S \times HJ$ (728,59)

Ber.:	C	52,75	H	4,56	N	7,69
Gef.:		52,33		4,79		7,52

(6) 1-[3-(4-Amidino-phenyl)-propionyl]-6-(N-benzoyl-ethoxycarbonylmethylamino)-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-hydrojodid

Hergestellt aus der gemäß Beispiel 11 hergestellten Verbindung

Ausbeute: 35 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 130°C unter Zersetzung

$C_{30}H_{32}N_4O_4 \times HJ \times H_2O$ (658,54)

Ber.:	C	54,72	H	5,36	N	8,51
Gef.:		55,04		5,45		8,41

- 102 -

(7) 1-[3-(4-Amidino-phenyl)-propionyl]-6-[N-(naphtho-1-yl)-ethoxycarbonylmethylamino]-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-hydrojodid

Hergestellt aus der gemäß Beispiel 11(1) hergestellten Verbindung

Ausbeute: 60 % der Theorie,

$C_{34}H_{34}N_4O_4 \times HJ \times H_2O$ (708,60)

Ber.:	C	57,63	H	5,26	N	17,81
Gef.:		57,59		5,33		18,87

(8) 1-[3-(4-Amidino-phenyl)-propionyl]-6-[N-(2-naphthylsulfonyl)-ethoxycarbonylmethylamino]-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-hydrojodid

Hergestellt aus der gemäß Beispiel 10(21) hergestellten Verbindung

Ausbeute: 51 % der Theorie,

Schmelzpunkt: Zersetzung ab 120°C

$C_{33}H_{34}N_4O_5S \times HJ$ (726,64)

Ber.:	C	54,55	H	4,86	N	7,71
Gef.:		53,63		4,97		7,63

(9) 1-[3-(4-Amidino-3-methyl-phenyl)-propionyl]-6-phenylsulfonamido-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-hydrojodid

Hergestellt aus der gemäß Beispiel 9(30) hergestellten Verbindung

Ausbeute: 10 % der Theorie.

R_f -Wert: 0,48 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 9:1)

Beispiel 27

1-[3-[4-(N-Methoxycarbonyl-amidino)phenyl]-propionyl]-6-phenylsulfonamido-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin

630 mg 1-[3-(4-Amidino-phenyl)propionyl]-6-phenylsulfonamido-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-hydrochlorid werden in 10 ml Tetrahydrofuran und 1 ml Wasser gelöst, dann werden 260 mg Natriumcarbonat zugegeben. Schließlich tropft man 120 mg Chlor-

- 103 -

ameisensäuremethylester in 1,5 ml Tetrahydrofuran zu und rührt 4 Stunden weiter. Anschließend versetzt man mit 20 ml Wasser und 30 ml Essigester. Nun wird die organische Phase abgetrennt, mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wird mit einem Essigester/Methylenchlorid-Gemisch (7:3) über eine Kieselgelsäule chromatographiert.

Ausbeute: 350 mg (56 % der Theorie),

Schmelzpunkt: Schaum

$C_{27}H_{29}N_4O_5S$ (520,61)

Ber.: C 62,29 H 5,42 N 10,76 S 6,16

Gef.: 61,85 5,61 10,00 6,40

Beispiel 28

1-[3-(4-Amidino-phenyl)propionyl]-6-methylamino-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-hydrochlorid und

1-[3-(4-Amidino-phenyl)propionyl]-6-(N-methyl-phenylsulfon-amido)-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 24 aus 1-[3-(4-Cyano-phenyl)propionyl]-6-(N-methyl-phenylsulfonamido)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin (siehe Beispiel 9(8)) und anschließende chromatographische Auftrennung über eine Kieselgelsäule unter Verwendung von Methylenchlorid/Methanol (8:2).

a) 1-[3-(4-Amidino-phenyl)propionyl]-6-methylamino-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-hydrochlorid

Ausbeute: 25 % der Theorie,

Schmelzpunkt: sintert ab 130°C

$C_{20}H_{24}N_4O_3$ (390,92) x HCl (390,92)

Ber.: C 61,45 H 6,96 N 14,33

Gef.: 61,27 6,91 14,05

b) 1-[3-(4-Amidino-phenyl)propionyl]-6-(N-methyl-phenylsulfon-amido)-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-benzolsulfonat

Ausbeute: 6 % der Theorie,

Schmelzpunkt: sintern ab 90°C

- 104 -

$C_{26}H_{28}N_4O_3S \times C_6H_5SO_3H \times H_2O$ (652,79)

Ber.: C 58,88 H 5,56 N 8,58

Gef.: 58,53 5,37 7,94

Analog werden hergestellt:

(1a) 1-[3-(4-Amidino-phenyl)propionyl]-6-(2-phenylethylamino)-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-hydrochlorid

Hergestellt aus der gemäß Beispiel 9(11) hergestellten Verbindung

Ausbeute: 22 % der Theorie,

Schmelzpunkt: ab 90°C

$C_{27}H_{30}N_4O \times 2,5 HCl \times 2 H_2O$ (553,76)

Ber.: C 58,56 H 6,64 N 10,12

Gef.: 56,69 6,30 9,64

(1b) 1-[3-(4-Amidino-phenyl)propionyl]-6-[N-(2-phenylethyl)-phenylsulfonamido]-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-hydrochlorid

Ausbeute: 41 % der Theorie,

Schmelzpunkt: ab 105°C

$C_{33}H_{39}N_4O_3S \times HCl \times 0,5 H_2O$ (612,20)

Ber.: C 64,75 H 5,93 N 9,15 S 5,24

Gef.: 64,66 6,04 9,01 5,51

(2a) 1-[3-(4-Amidino-phenyl)propionyl]-6-(N-ethoxycarbonylmethylamino)-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-hydrochlorid

Hergestellt aus der gemäß Beispiel 9(10) hergestellten Verbindung

Ausbeute: 13,0 % der Theorie,

Schmelzpunkt: ab 135°C (Zers.)

$C_{23}H_{28}N_4O_3 \times HCl \times 7,5 H_2O$ (471,99)

Ber.: C 58,53 H 6,83 N 11,87

Gef.: 58,44 6,44 11,58

(2b) 1-[3-(4-Amidino-phenyl)propionyl]-6-(N-ethoxycarbonylmethyl-phenylsulfonamido)-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-benzol-sulfonat

- 105 -

Ausbeute: 21 % der Theorie,

Schmelzpunkt: ab 105°C

$C_{29}H_{32}N_4O_5S \times 0,5 C_6H_5SO_3H \times H_2O \times 0,5 HCl$ (664,00)

Ber.: C 57,83 H 5,69 N 8,44

Gef.: 56,96 5,60 8,47

Beispiel 29

1-[3-(4-Amidino-phenyl)propionyl]-6-(N-carboxymethyl-phenyl-sulfonamido)-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin

370 mg 1-[3-(4-Amidino-phenyl)propionyl]-6-(N-ethoxycarbonylmethyl-phenylsulfonamido)-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin werden in 5 ml Ethanol gelöst und mit 1,6 ml 1N Natronlauge über Nacht gerührt. Anschließend wird mit Salzsäure neutralisiert, eingeeengt und der Rückstand über eine Kieselgelsäule mit Methanol chromatographiert.

Ausbeute: 190 mg (65 % der Theorie),

$C_{27}H_{28}N_4O_5S$ (520,61)

Ber.: C 62,29 H 5,42 N 10,76

Gef.: 61,13 5,59 10,48

Beispiel 30

1-[3-(4-Aminomethyl-phenyl)propionyl]-6-phenylsulfonamido-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin

900 mg 1-[3-(4-Cyano-phenyl)propionyl]-6-phenylsulfonamido-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin werden in 20 ml methanolischer Ammoniaklösung bei 3 bar 17 Stunden lang über Raney-Nickel hydriert. Anschließend wird vom Katalysator abgesaugt, eingeeengt, der erhaltene Rückstand in Wasser gelöst und alkalisch gestellt. Es wird mit Methylenchlorid extrahiert, die organische Phase abgetrennt, getrocknet und im Vakuum eingeeengt.

Ausbeute: 0,6 g (67 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 130-132°C

$C_{25}H_{27}N_3O_3S$ (449,58)

- 106 -

Ber.: C 66,79 H 6,05 N 9,35 S 7,13

Gef.: 66,73 6,16 9,44 7,12

- Analog werden hergestellt:

(1) 1-[3-(4-Aminomethyl-phenyl)propionyl]-6-(1-naphthyl-sulfonamido)-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin

(2) 1-[3-(4-Aminomethyl-phenyl)propionyl]-6-(4-fluor-phenyl-sulfonamido)-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin

(3) 1-[3-(4-Aminomethyl-phenyl)propionyl]-6-butylsulfonamido-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin

(4) 1-[3-(4-Aminomethyl-phenyl)propionyl]-6-(N-methyl-phenyl-sulfonamido)-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin

(5) 1-[3-(4-Aminomethyl-phenyl)propionyl]-6-benzylsulfon-amido-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin

(6) 1-[3-(4-Aminomethyl-phenyl)propionyl]-6-benzoylamino-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin

Beispiel 31

1-[3-(4-Amidino-phenyl)-propionyl]-6-[N-(chinolin-8-sulfonyl)-hydroxycarbonylmethylamino]-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin

590 mg 1-[3-(4-Amidino-phenyl)-propionyl]-6-[N-(chinolin-8-sulfonyl)-N-ethoxycarbonylmethyl-amino]-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin (siehe Beispiel 26(1)) werden in 15 ml Ethanol und 2,4 ml 1N Natronlauge gelöst und 2,5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird mit 0,1N Salzsäure neutralisiert und eingeeengt. Der Rückstand wird mit Wasser und Ethanol verrührt und getrocknet.

Ausbeute: 200 mg (41 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 215-217°C unter Zersetzung

- 107 -

 $C_{30}H_{29}N_5O_5S \times 1,5 H_2O$ (598,68)

Ber.:	C	60,19	H	5,39	N	11,70
Gef.:		59,70		5,45		11,34

Analog werden hergestellt:

(1) 1-[3-(4-Amidino-phenyl)-propionyl]-6-[N-(isochinolin-5-sulfonyl)-hydroxycarbonylmethylamino]-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin

Hergestellt aus der gemäß Beispiel 26(2) hergestellten Verbindung

Ausbeute: 45 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 213-215°C unter Zersetzung

 $C_{30}H_{29}N_5O_5S \times 1,5 H_2O$ (598,68)

Ber.:	C	60,19	H	5,39	N	11,70
Gef.:		60,20		5,39		11,37

(2) 1-[3-(4-Amidino-phenyl)-propionyl]-6-[N-(phenylmethan-sulfonyl)-hydroxycarbonylmethylamino]-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin
Hergestellt aus der gemäß Beispiel 26(3) hergestellten Verbindung

Ausbeute: 81 % der Theorie,

 $C_{28}H_{30}N_4O_5S \times H_2O$ (552,64)

Ber.:	C	60,85	H	5,84	N	10,14
Gef.:		61,25		5,94		10,16

(3) 1-[3-(4-Amidino-phenyl)-propionyl]-6-[N-(n-butylsulfonyl)-hydroxycarbonylmethylamino]-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin
Hergestellt aus der gemäß Beispiel 26(4) hergestellten Verbindung

Ausbeute: 68 % der Theorie,

 $C_{25}H_{32}N_4O_5S \times 0,5 H_2O$ (509,63)

Ber.:	C	58,92	H	6,53	N	10,99
Gef.:		58,82		6,61		10,96

- 108 -

(4) 1-[(4-Amidino-phenoxy)-acetyl]-6-[N-(1-naphthylsulfonyl)-hydroxycarbonylmethylamino]-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-hydrochlorid

Hergestellt aus der gemäß Beispiel 26(5) hergestellten Verbindung

Ausbeute: 59 % der Theorie,

$C_{30}H_{28}N_4O_6S \times HCl \times 0,5 H_2O$ (618,14)

Ber.:	C	57,17	H	5,18	N	8,51
-------	---	-------	---	------	---	------

Gef.:		57,45		4,82		8,93
-------	--	-------	--	------	--	------

(5) 1-[3-(4-Amidino-phenyl)-propionyl]-6-(N-benzoyl-hydroxycarbonylmethylamino)-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin

Hergestellt aus der gemäß Beispiel 26(6) hergestellten Verbindung

Ausbeute: 31 % der Theorie,

$C_{28}H_{28}N_4O_4 \times H_2O$ (658,54)

Ber.:	C	66,92	H	6,02	N	11,15
-------	---	-------	---	------	---	-------

Gef.:		66,23		6,18		10,98
-------	--	-------	--	------	--	-------

(6) 1-[3-(4-Amidino-phenyl)-propionyl]-6-[N-(1-naphthoyl)-hydroxycarbonylmethylamino]-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin

Hergestellt aus der gemäß Beispiel 26(7) hergestellten Verbindung

$C_{32}H_{30}N_4O_4 \times H_2O$ (552,63)

Ber.:	C	69,55	H	5,84	N	10,14
-------	---	-------	---	------	---	-------

Gef.:		68,84		5,84		9,93
-------	--	-------	--	------	--	------

(7) 1-[3-(4-Amidino-2-(2-hydroxycarbonylethylcarbonylamino)-phenyl)-propionyl]-6-phenylsulfonylamino-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-hydrochlorid

Hergestellt aus der gemäß Beispiel 24(47) hergestellten Verbindung

Ausbeute: 87 % der Theorie,

(8) 1-[3-(4-Amidino-phenyl)-propionyl]-6-[N-(naphth-2-yl-sulfonyl)-ethoxycarbonylmethylamino]-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin

Ausbeute: 82 % der Theorie,

- 109 -

 $C_{31}H_{30}N_4O_5S \times 1,5 H_2O$ (597,70)

Ber.:	C	62,30	H	5,57	N	9,37
Gef.:		62,15		5,47		9,39

(9) 1-[3-(4-Amidino-phenyl)-propionyl]-6-[N-(naphth-1-yl-sulfonyl)-N-(3-hydroxycarbonylpropyl)-amino]-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin

Hergestellt aus der gemäß Beispiel 25 hergestellten Verbindung
Ausbeute: 48 % der Theorie,

 $C_{33}H_{34}N_4O_5S$ (598,72)

Massenspektrum: FAS-MS: (M+H)⁺ = 599

(10) 1-[3-(4-Amidino-phenyl)-propionyl]-6-[N-(naphth-1-yl-sulfonyl)-N-(1-hydroxycarbonylethyl)-amino]-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-hydrochlorid

Hergestellt aus der gemäß Beispiel 25(1) hergestellten Verbindung
Ausbeute: 80 % der Theorie,

 $C_{32}H_{32}N_4O_5S \times HCl \times 1,5 H_2O$ (611,72)

Ber.:	C	62,83	H	5,77	N	9,16
Gef.:		62,97		5,73		9,16

(11) 1-[3-(4-Amidino-phenyl)-propionyl]-6-[N-(naphth-1-yl-sulfonyl)-hydroxycarbonylmethylamino]-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-hydrochlorid

Hergestellt aus der gemäß Beispiel 25(2) hergestellten Verbindung
Ausbeute: 77 % der Theorie,

 $C_{31}H_{30}N_4O_5S \times HCl \times H_2O$ (625,15)

Ber.:	C	63,25	H	5,48	N	9,52
Gef.:		63,45		5,83		9,76

(12) 1-[3-(4-Amidino-phenyl)-propionyl]-6-[N-(naphth-1-yl-sulfonyl)-N-(N,N-di(hydroxycarbonylmethyl)-aminocarbonyl)-amino]-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-hydrochlorid

Hergestellt aus der gemäß Beispiel 25(6) hergestellten Verbindung

- 110 -

Ausbeute: 91 % der Theorie,

 $C_{35}H_{35}N_5O_8S \times H_2O$ (703,78)

Ber.:	C	59,73	H	5,30	N	9,95
Gef.:		59,92		5,25		9,97

(13) 1-[3-(4-Amidino-phenyl)-propionyl]-6-(N-hydroxycarbonyl-methyl-phenylamino)-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-hydrochlorid
Hergestellt aus der gemäß Beispiel 24(62) hergestellten Verbindung

Ausbeute: 26 % der Theorie,

 $C_{28}H_{28}N_4O_4 \times HCl \times 1,5 H_2O$ (548,02)

Ber.:	C	61,36	H	5,89	N	10,12
Gef.:		61,34		5,67		9,85

(14) 1-[3-(4-Amidino-phenyl)-propionyl]-6-(N-hydroxycarbonyl-methyl-cyclohexylaminocarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-hydrochlorid

Hergestellt aus der gemäß Beispiel 24(66) hergestellten Verbindung

Ausbeute: 58 % der Theorie,

 $C_{28}H_{34}N_4O_4 \times HCl \times 0,5 H_2O$ (536,05)

Ber.:	C	62,74	H	6,77	N	10,45
Gef.:		63,24		6,78		9,76

(15) 1-[3-(4-Amidino-phenyl)-propionyl]-6-(2-hydroxycarbonyl-pyrrolidino)-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-hydrochlorid

Hergestellt aus der gemäß Beispiel 24(67) hergestellten Verbindung

Ausbeute: 35 % der Theorie,

 $C_{25}H_{28}N_4O_4 \times HCl \times H_2O$ (502,96)

Ber.:	C	59,70	H	6,21	N	11,16
Gef.:		60,02		6,31		10,17

(16) 1-[3-(4-Amidino-phenyl)-propionyl]-6-(2-hydroxycarbonyl-piperidino)-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-hydrochlorid

Hergestellt aus der gemäß Beispiel 24(68) hergestellten Verbindung

- 111 -

Ausbeute: 46 % der Theorie,

 $C_{26}H_{30}N_4O_4 \times HCl \times H_2O$ (517,03)

Ber.:	C	60,40	H	6,43	N	10,84
-------	---	-------	---	------	---	-------

Gef.:		60,73		6,35		9,94
-------	--	-------	--	------	--	------

(17) 1-[3-(4-Amidino-phenyl)-propionyl]-6-(3-hydroxycarbonyl-piperidino)-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-hydrochlorid

Hergestellt aus der gemäß Beispiel 24(69) hergestellten Verbindung

Ausbeute: 47 % der Theorie,

 $C_{26}H_{30}N_4O_4 \times HCl \times H_2O$ (517,03)

Ber.:	C	60,40	H	6,43	N	10,84
-------	---	-------	---	------	---	-------

Gef.:		61,28		6,50		10,39
-------	--	-------	--	------	--	-------

(18) 1-[3-(4-Amidino-phenyl)-propionyl]-6-[N-(naphthalin-2-ylmethyl)-hydroxycarbonylmethylamino]-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-hydrochlorid

Hergestellt aus der gemäß Beispiel 24(77) hergestellten Verbindung

Ausbeute: 70 % der Theorie,

 $C_{32}H_{32}N_4O_3 \times HCl$ (557,13)

Ber.:	C	66,98	H	5,96	N	10,05
-------	---	-------	---	------	---	-------

Gef.:		67,81		6,45		8,86
-------	--	-------	--	------	--	------

(19) 1-[3-(4-Amidino-phenyl)-propionyl]-6-[N-(naphth-1-ylmethyl)-hydroxycarbonylmethylamino]-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-hydrochlorid

Hergestellt aus der gemäß Beispiel 24(78) hergestellten Verbindung

Ausbeute: 69 % der Theorie,

 $C_{32}H_{32}N_4O_3 \times HCl \times H_2O$ (575,13)

Ber.:	C	66,82	H	6,13	N	9,74
-------	---	-------	---	------	---	------

Gef.:		67,43		6,75		8,46
-------	--	-------	--	------	--	------

(20) 1-[3-(4-Amidino-phenyl)-propionyl]-6-[N-(2-hydroxycarbonyl-ethylcarbonyl)-benzylamino]-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-hydrochlorid

- 112 -

Hergestellt aus der gemäß Beispiel 24(81) hergestellten Verbindung

Ausbeute: 98 % der Theorie,

$C_{30}H_{32}N_4O_4 \times HCl \times H_2O$ (567,11)

Ber.:	C	63,53	H	6,22	N	9,87
Gef.:		63,53		6,38		9,11

(21) 1-[3-(4-Amidino-phenyl)-propionyl]-6-(N-hydroxycarbonylmethyl-benzylamino)-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-hydrochlorid

Hergestellt aus der gemäß Beispiel 24(76) hergestellten Verbindung

Ausbeute: 79 % der Theorie,

$C_{28}H_{30}N_4O_3 \times HCl \times 1,5 H_2O$ (534,07)

Ber.:	C	62,97	H	6,41	N	10,49
Gef.:		63,17		6,83		8,67

(22) 1-[3-(4-Amidino-phenyl)-propionyl]-6-[N-hydroxycarbonylmethyl-N-(2,2-diphenyl-ethyl)-amino]-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-hydrochlorid

Hergestellt aus der gemäß Beispiel 24(92) hergestellten Verbindung

Ausbeute: 90 % der Theorie,

$C_{35}H_{36}N_4O_3 \times HCl$ (597,20)

Ber.:	C	69,79	H	6,04	N	8,46
Gef.:		70,39		6,24		9,38

Beispiel 32

1-[3-(4-Benzoyloxycarbonylamidino-phenyl)-propionyl]-6-(1-naphthyl-sulfonamido)-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin

15,5 g 1-[3-(4-Amidino-phenyl)propionyl]-6-(1-naphthyl-sulfonamido)-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-hydrochlorid werden in 250 ml Tetrahydrofuran und 25 ml Wasser gelöst und mit 6,9 g Natriumcarbonat versetzt. Dann wird bei Raumtemperatur 5,8 g (0,032 Mol) Chlorameisensäurebenzylester während 30 Minuten

- 113 -

zugetropft und die Lösung über Nacht gerührt. Anschließend wird vom Niederschlag abdekantiert, die Lösung auf ca. 50 ml eingeeengt und mit Essigsäureethylester dreimal extrahiert. Die organische Phase wird getrocknet, einrotiert und der Rückstand über eine Kieselgelsäule mit Methylenchlorid/Essigsäureethylester (7:3) filtriert.

Ausbeute: 14,0 g (77 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 172-174°C

Analog werden hergestellt:

(1) 1-[3-(4-Benzoyloxycarbonylamidino-phenyl)-propionyl]-6-phenylsulfonylamino-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin

Hergestellt aus der gemäß Beispiel 22 hergestellten Verbindung

Ausbeute: 75 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 172-174°C

$C_{33}H_{32}N_4O_5S \times 0,5 H_2O$ (605,72)

Ber.:	C	65,44	H	5,49	N	9,25
Gef.:		65,58		5,60		8,93

(2) 1-[3-(4-Methoxycarbonylamidino-phenyl)-propionyl]-6-[N-(chinolin-8-sulfonyl)-N-ethoxycarbonylmethyl-amino]-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin

(3) 1-[3-(4-Octyloxycarbonylamidino-phenyl)-propionyl]-6-[N-(chinolin-8-sulfonyl)-N-ethoxycarbonylmethyl-amino]-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin

(4) 1-[3-(4-Hexyloxycarbonylamidino-phenyl)-propionyl]-6-phenylsulfonylamino-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin

(5) 1-[3-(4-Ethyloxycarbonylamidino-phenyl)-propionyl]-6-phenylsulfonylamino-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin

(6) 1-[3-(4-Heptyloxycarbonylamidino-phenyl)-propionyl]-6-[N-(naphth-1-yl-sulfonyl)-N-ethoxycarbonylmethyl-amino]-

- 114 -

1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-6-yl)-()-amino]-essigsäure-ethyl-
ester

(7) 1-[3-(4-Ethyloxy-carbonylamidino-phenyl)-propionyl]-
6-[N-(naphth-1-yl-sulfonyl)-N-ethoxycarbonylmethyl-amino]-
1,2,3,4-tetrahydro-chinolin

(8) 1-[3-(4-Octyloxy-carbonylamidino-phenyl)-propionyl]-
6-(N-phenylsulfonyl-N-ethoxycarbonylmethyl-amino)-1,2,3,4-
tetrahydro-chinolin

(9) 1-[3-(4-Methyloxy-carbonylamidino-phenyl)-propionyl]-
6-(N-phenylsulfonyl-N-ethoxycarbonylmethyl-amino)-1,2,3,4-
tetrahydro-chinolin

(10) 1-[3-(4-Ethyloxy-carbonylamidino-phenyl)-propionyl]-6-(N-
benzoyl-N-ethoxycarbonylmethyl-amino)-1,2,3,4-tetrahydro-chi-
nolin

(11) 1-[3-(4-Octyloxy-carbonylamidino-phenyl)-propionyl]-
6-(N-ethoxycarbonylmethyl-phenylamino)-1,2,3,4-tetrahydro-
chinolin

(12) 1-[3-(4-Methyloxy-carbonylamidino-phenyl)-propionyl]-
6-(N-ethoxycarbonylmethyl-phenylamino)-1,2,3,4-tetrahydro-
chinolin

Beispiel 33

Trockenampulle mit 75 mg Wirkstoff pro 10 ml

Zusammensetzung:

Wirkstoff	75,0 mg
Mannitol	50,0 mg
Wasser für Injektionszwecke	ad 10,0 ml

- 115 -

Herstellung:

Wirkstoff und Mannitol werden in Wasser gelöst. Nach Abfüllung wird gefriergetrocknet. Die Auflösung zur gebrauchsfertigen Lösung erfolgt mit Wasser für Injektionszwecke.

Beispiel 34

Trockenampulle mit 35 mg Wirkstoff pro 2 ml

Zusammensetzung:

Wirkstoff	35,0 mg
Mannitol	100,0 mg
Wasser für Injektionszwecke	ad 2,0 ml

Herstellung:

Wirkstoff und Mannitol werden in Wasser gelöst. Nach Abfüllung wird gefriergetrocknet.

Die Auflösung zur gebrauchsfertigen Lösung erfolgt mit Wasser für Injektionszwecke.

Beispiel 35

Tablette mit 50 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

(1) Wirkstoff	50,0 mg
(2) Milchzucker	98,0 mg
(3) Maisstgrke	50,0 mg

- 116 -

(4) Polyvinylpyrrolidon	15,0 mg
(5) Magnesiumstearat	<u>2,0 mg</u>
	215,0 mg

Herstellung:

(1), (2) und (3) werden gemischt und mit einer wäßrigen Lösung von (4) granuliert. Dem getrockneten Granulat wird (5) zuge-mischt. Aus dieser Mischung werden Tabletten gepreßt, biplan mit beidseitiger Facette und einseitiger Teilkerbe.

Durchmesser der Tabletten: 9 mm.

Beispiel 36

Tablette mit 350 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

(1) Wirkstoff	350,0 mg
(2) Milchzucker	136,0 mg
(3) Maisstärke	80,0 mg
(4) Polyvinylpyrrolidon	30,0 mg
(5) Magnesiumstearat	<u>4,0 mg</u>
	600,0 mg

Herstellung:

(1), (2) und (3) werden gemischt und mit einer wäßrigen Lösung von (4) granuliert. Dem getrockneten Granulat wird (5) zuge-mischt. Aus dieser Mischung werden Tabletten gepreßt, biplan mit beidseitiger Facette und einseitiger Teilkerbe.

Durchmesser der Tabletten: 12 mm.

Beispiel 37Kapseln mit 50 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

(1) Wirkstoff	50,0 mg
(2) Maisstärke getrocknet	58,0 mg
(3) Milchzucker pulverisiert	50,0 mg
(4) Magnesiumstearat	<u>2,0 mg</u>
	160,0 mg

Herstellung:

(1) wird mit (3) verrieben. Diese Verreibung wird der Mischung aus (2) und (4) unter intensiver Mischung zugegeben.

Diese Pulvermischung wird auf einer Kapselabfüllmaschine in Hartgelatine-Steckkapseln Größe 3 abgefüllt.

Beispiel 38Kapseln mit 350 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

(1) Wirkstoff	350,0 mg
(2) Maisstärke getrocknet	46,0 mg
(3) Milchzucker pulverisiert	30,0 mg
(4) Magnesiumstearat	<u>4,0 mg</u>
	430,0 mg

Herstellung:

(1) wird mit (3) verrieben. Diese Verreibung wird der Mischung aus (2) und (4) unter intensiver Mischung zugegeben.

Diese Pulvermischung wird auf einer Kapselabfüllmaschine in Hartgelatine-Steckkapseln Größe 0 abgefüllt.

Beispiel 39

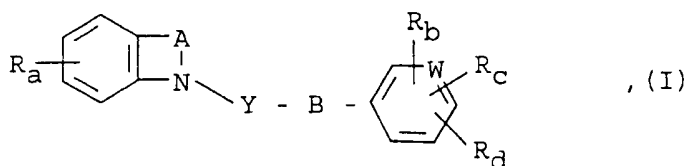
Suppositorien mit 100 mg Wirkstoff

1 Zäpfchen enthält:

Wirkstoff	100,0 mg
Polyethylenglykol (M.G. 1500)	600,0 mg
Polyethylenglykol (M.G. 6000)	460,0 mg
Polyethylensorbitanmonostearat	<u>840,0 mg</u>
	2 000,0 mg

Patentansprüche

1. Phenylalkylderivate der allgemeinen Formel



in der

R_a ein Wasserstoffatom, eine Carboxy-, C_{1-3} -Alkoxycarbonyl-, Benzoyl-, Phenylsulfonyl-, Nitro-, R_1NR_2 -, R_1NR_2 -X- oder $(R_3X)NR_1$ - Gruppe, in denen

R_1 ein Wasserstoffatom, eine C_{1-5} -Alkylgruppe, welche durch eine Phenyl-, Carboxy-, C_{1-4} -Alkoxycarbonyl- oder Aminocarbonylgruppe substituiert sein kann, wobei die Aminogruppe der Aminocarbonylgruppe zusätzlich durch C_{1-4} -Alkyl-, Phenyl-, Carboxy- C_{1-3} -alkyl- oder C_{1-3} -Alkoxycarbonyl- C_{1-3} -alkylgruppen mono- oder disubstituiert und die Substituenten gleich oder verschieden sein können, oder eine geradkettige C_{2-3} -Alkylgruppe, die endständig durch Amino-, C_{1-3} -Alkylamino-, Di-(C_{1-3} -Alkyl)amino-, C_{1-4} -Alkanoylamino-, Phenylamino-, N-Benzyloxycarbonylphenylamino-, Pyrrolidino-, Piperidino- oder Morpholinogruppe substituiert ist,

R_2 ein Wasserstoffatom, eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Phenylgruppen oder durch eine Naphthylgruppe substituierte C_{1-3} -Alkylgruppe oder eine Phenylgruppe, die durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom oder durch eine geradkettige C_{2-3} -Alkylgruppe, die endständig durch eine Amino-, C_{1-3} -Alkylamino-, C_{1-3} -Alkanoylamino-, Di-(C_{1-3} -Alkyl)amino-, Pyrrolidino-, Piperidino- oder Morpholinogruppe substituiert ist, substituiert sein kann,

- 120 -

R₁ und R₂ zusammen mit dem dazwischen liegenden Stickstoffatom eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Carboxy- oder C₁₋₃-Alkoxycarbonylgruppe substituierte Pyrrolidino- oder Piperidinogruppe, eine durch zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituierte Pyrrolidino- oder Piperidinogruppe oder eine Morpholinogruppe,

R₃ eine geradkettige oder verzweigte C₁₋₇-Alkylgruppe, die in 1-, 2- oder 3-Stellung durch eine Phenylgruppe oder in 2- bis 7-Stellung durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Carboxy- oder C₁₋₃-Alkoxycarbonylgruppe substituiert sein kann, eine Trifluormethylgruppe, eine Phenyl-, Naphthyl- oder Chromanylgruppe, die jeweils durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Trifluormethyl-, C₁₋₃-Alkyl-, C₁₋₃-Alkoxy-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)amino- oder Aminocarbonylgruppe substituiert sein können, wobei die vorstehend erwähnten Phenyl-, Naphthyl- oder Chromanylgruppen zusätzlich durch ein bis drei Methylgruppen substituiert sein können, eine durch zwei Chlor- oder Bromatome substituierte Phenyl- oder Aminophenylgruppe, eine gegebenenfalls durch ein Chlor- oder Bromatom oder durch eine Methylgruppe substituierte Thienylgruppe, eine C₃₋₈-Cycloalkyl-, C₈₋₁₂-Bicycloalkanon-, Chinolyl-, Isochinolyl- oder Benzimidazolylgruppe oder

R₁ und R₃ zusammen eine n-Alkylengruppe mit 3 bis 5 Kohlenstoffatomen, in der eine mit der SO₂- oder CO-Gruppe verknüpfte Ethylengruppe durch eine 1,2-Phenylengruppe ersetzt sein kann, und

X eine Carbonyl- oder Sulfonylgruppe darstellen,

oder R_a auch eine C₂₋₃-Alkanoylgruppe, die im Alkylteil durch eine Carboxy-C₁₋₃-alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-C₁₋₃-alkylgruppe und eine Benzoyl-, Naphthoyl-, Phenylsulfonyl- oder Naphthylsulfonylgruppe substituiert ist,

- 121 -

R_b eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₁₀-Alkoxycarbonyl- oder Phenyl-C₁₋₃-alkoxycarbonylgruppe substituierte Amidinogruppe, eine Cyano- oder Aminomethylgruppe,

R_c und R_d, die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome, eine Methyl-, Methoxy-, Nitro-, Amino- oder Aminocarbonylgruppe oder eine gegebenenfalls durch eine geradkettige C₂₋₄-Alkanoylgruppe substituierte Aminogruppe, in der der Alkanoylteil endständig durch eine Carboxy- oder C₁₋₃-Alkoxycarbonylgruppe substituiert sein kann,

A eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituierte Ethylen-, Ethenylen-, n-Propylen- oder n-Butylengruppe, wobei eine Methylengruppe einer gegebenenfalls durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituierten Ethylen- oder n-Propylengruppe, die

(i) mit dem Stickstoffatom verknüpft ist, durch eine Carbonylgruppe, oder

(ii) mit dem Phenylkern verknüpft ist, durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe oder durch eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe ersetzt sein kann,

B eine Bindung, eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituierte Methylen-, Ethylen-, Ethenylen- oder n-Propylengruppe, wobei

(iii) in den vorstehend erwähnten Methylen-, Ethylen- oder n-Propylengruppen eine Methylengruppe, wenn Y eine Carbonyl- oder Thiocarbonylgruppe darstellt, durch ein Sauerstoffatom oder durch eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe oder

(iv) in den vorstehend erwähnten Ethylen- oder n-Propylen-
gruppen, wenn Y eine Methylengruppe darstellt, eine in 3-
oder 4-Stellung befindliche Methylengruppe bezogen auf das
Stickstoffatom durch ein Sauerstoffatom oder durch eine ge-
gebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte
Iminogruppe ersetzt sein kann,

W eine Methingruppe oder ein Stickstoffatom und

Y eine Methylen-, Carbonyl- oder Thiocarbonylgruppe bedeuten,

deren Tautomere, deren Stereoisomere, deren Gemische und deren
Salze.

2. Phenylalkylderivate der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch
1, in der

R_a, R_c, R_d, A, B, W und Y wie im Anspruch 1 definiert sind und

R_b eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₁₀-Alkoxycarbonyl- oder
Phenyl-C₁₋₃-alkoxycarbonylgruppe substituierte Amidinogruppe
darstellt,

deren optische Antipoden und deren Salze.

3. Phenylalkylderivate der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch
1, in der

R_a eine R₁NR₂-, R₁'NR₂'-X- oder (R₃X)NR₁-Gruppe, in denen
Gruppe, in denen

R₁ ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₄-Alkylgruppe, welche durch
eine Phenyl-, Carboxy-, C₁₋₂-Alkoxycarbonyl- oder Amino-
carbonylgruppe substituiert sein kann, wobei die Aminogruppe
der Aminocarbonylgruppe zusätzlich durch C₁₋₄-Alkyl-, Phe-
nyl-, Benzyl-, Carboxy-C₁₋₂-alkyl- oder C₁₋₂-Alkoxycarbonyl-
C₁₋₂-alkylgruppen mono- oder disubstituiert und die Substi-

- 123 -

tuenten gleich oder verschieden sein können, oder eine Ethylgruppe, die endständig durch Amino-, Acetylamo-, Morpholino-, Phenylamino- oder N-Benzylloxycarbonyl-phenylaminogruppe substituiert ist,

R₂ ein Wasserstoffatom, eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Phenylgruppen oder durch eine Naphthylgruppe substituierte C₁₋₃-Alkylgruppe, eine Cyclohexylgruppe, eine gegebenenfalls durch ein Chloratom, durch eine 2-Aminoethyl- oder 2-Acetylaminogruppe substituierte Phenylgruppe,

R₁' und R₂' die für R₁ und R₂ vorstehend erwähnten Bedeutungen besitzen oder zusammen mit dem dazwischen liegenden Stickstoffatom eine gegebenenfalls durch eine Methyl-, Carboxy- oder C₁₋₂-Alkoxycarbonylgruppe substituierte Pyrrolidino- oder Piperidinogruppe, eine durch zwei Methylgruppen substituierte Pyrrolidino- oder Piperidinogruppe oder eine Morpholinogruppe,

R₃ eine geradkettige oder verzweigte C₁₋₅-Alkylgruppe, die in 1-, 2- oder 3-Stellung durch eine Phenyl-, Carboxy- oder C₁₋₃-Alkoxycarbonylgruppe oder in 2- oder 3-Stellung durch ein Chloratom substituiert sein kann, eine Trifluormethylgruppe, eine Phenyl- oder Naphthylgruppe, die jeweils durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Trifluormethyl-, C₁₋₃-Alkyl-, C₁₋₃-Alkoxy-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)amino- oder Aminocarbonylgruppe substituiert sein können, wobei die vorstehend erwähnten Phenylgruppen zusätzlich durch ein bis drei Methylgruppen substituiert sein können, eine durch zwei Chlor- oder Bromatome substituierte Phenyl- oder Aminophenylgruppe, eine durch ein Chlor- oder Bromatom substituierte Thienylgruppe, eine C₃₋₇-Cycloalkyl-, Chinolyl-, Isochinolyl- oder Benzimidazolylgruppe oder

R₁ und R₃ zusammen eine n-Alkylengruppe mit 3 bis 5 Kohlenstoffatomen, in der eine mit der SO₂- oder CO-Gruppe ver-

knüpfte Ethylengruppe durch eine 1,2-Phenylengruppe ersetzt sein kann, und

X eine Carbonyl- oder Sulfonylgruppe darstellen,

oder R_a auch eine C_{2-3} -Alkanoylgruppe, die durch eine Carboxy- C_{1-3} -alkyl- oder C_{1-3} -Alkoxycarbonyl- C_{1-3} -alkylgruppe und eine Benzoyl-, Naphthoyl-, Phenylsulfonyl- oder Naphthylsulfonylgruppe substituiert ist,

R_b eine gegebenenfalls durch eine C_{1-10} -Alkoxycarbonyl- oder Phenyl- C_{1-3} -alkoxycarbonylgruppe substituierte Amidinogruppe,

R_c ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom, eine Methyl-, Methoxy-, Aminocarbonyl-, Amino- oder Nitrogruppe oder eine gegebenenfalls durch eine geradkettige C_{2-4} -Alkanoylgruppe substituierte Aminogruppe, in der der Alkanoylteil endständig durch eine Carboxy- oder C_{1-3} -Alkoxycarbonylgruppe substituiert sein kann,

R_d ein Wasserstoffatom,

A eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Methylgruppen substituierte Ethylen-, n-Propylen- oder n-Butylengruppe, wobei eine Methylengruppe einer gegebenenfalls durch eine oder zwei Methylgruppen substituierten Ethylen- oder n-Propylengruppe, die

(i) mit dem Stickstoffatom verknüpft ist, durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann,

B eine Bindung, eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Methylgruppen substituierte Methylen-, Ethylen-, Ethenylen- oder n-Propylengruppe, wobei

(iii) in den vorstehend erwähnten Methylen-, Ethylen- oder n-Propylengruppen eine Methylengruppe, wenn Y eine Carbonyl-

oder Thiocarbonylgruppe darstellt, durch ein Sauerstoffatom oder durch eine gegebenenfalls durch eine Methylgruppe substituierte Iminogruppe oder

(iv) in den vorstehend erwähnten Ethylen- oder n-Propylen-
gruppen, wenn Y eine Methylengruppe darstellt, eine in 3-
oder 4-Stellung befindliche Methylengruppe bezogen auf das
Stickstoffatom durch ein Sauerstoffatom oder durch eine ge-
gebenenfalls durch eine Methylgruppe substituierte Imino-
gruppe ersetzt sein kann,

W eine Methingruppe und

Y eine Methylen-, Carbonyl- oder Thiocarbonylgruppe bedeuten,

deren optische Antipoden und Salze.

4. Phenylalkylderivate der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch
1, in der

R_a eine $(R_3SO_2)NR_1$ -Gruppe darstellt,

deren optische Antipoden und deren Salze.

5. Phenylalkylderivate der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch
1, in der

R_a eine $(R_3SO_2)NR_1$ -Gruppe, wobei R_1 und R_3 wie im Anspruch 4
definiert sind,

R_b eine gegebenenfalls durch eine C_{1-10} -Alkoxycarbonyl- oder
Phenyl- C_{1-3} -alkoxycarbonylgruppe substituierte Amidinogruppe,

R_c und R_d jeweils ein Wasserstoffatom,

A eine gegebenenfalls durch eine Methylgruppe substituierte
n-Propylengruppe,

- 126 -

B eine Ethylengruppe,

W eine Methingruppe und

Y eine Carbonylgruppe bedeuten,

deren optische Antipoden und deren Salze.

6. Folgende Phenylalkylderivate der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1:

(a) 1-[3-(4-Amidino-phenyl)propionyl]-6-(4-fluor-phenylsulfonamido)-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin,

(b) 1-[3-(4-Amidino-phenyl)propionyl]-6-butylsulfonamido-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin,

(c) 1-[3-(4-Amidino-phenyl)propionyl]-5-phenylsulfonamido-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin,

(d) 1-[3-(4-Amidino-phenyl)propionyl]-3-methyl-6-phenylsulfonamido-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin,

(e) 1-[3-(4-Amidino-phenyl)propionyl]-6-(5-chlor-thien-2-yl-sulfonamido)-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin,

(f) 1-[3-(4-Amidino-phenyl)propionyl]-6-phenylsulfonamido-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin,

(g) 1-[3-(4-Amidino-phenyl)propionyl]-6-(N-methyl-phenylsulfonamido)-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin,

(h) 1-[3-(4-Amidino-phenyl)propionyl]-6-(N-ethoxycarbonylmethyl-phenylsulfonamido)-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin,

- 127 -

- (i) 1-[3-(4-Amidino-phenyl)propionyl]-6-(N-carboxymethyl-phenylsulfonamido)-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin,
- (j) 1-[3-(4-Aminomethyl-phenyl)propionyl]-6-phenylsulfonamido-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin,
- (k) 1-[3-(4-Amidino-phenyl)propyl]-6-phenylsulfonamido-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin,
- (l) 1-[3-(4-Methyloxycarbonyl-amidino-phenyl)propionyl]-6-phenylsulfonamido-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin,
- (m) 1-[3-(4-Amidino-phenyl)-propionyl]-6-(N-phenyl-methylaminocarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin,
- (n) 1-[(4-Amidino-phenoxy)-acetyl]-6-[N-(1-naphthylsulfonyl)-hydroxycarbonylmethylamino]-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin,
- (o) 1-[3-(4-Amidino-phenyl)-propionyl]-6-diethylaminocarbonyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin,
- (p) 1-[3-(4-Amidino-phenyl)-propionyl]-6-(N-benzoyl-methylamino)-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin,
- (q) 1-[3-(4-Amidino-phenyl)-propionyl]-6-(N-benzoyl-methylamino)-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin,
- (r) 1-[3-(4-Amidino-phenyl)-propionyl]-6-[N-(naphth-1-yl-sulfonyl)-hydroxycarbonylmethylamino]-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin,
- (s) 1-[3-(4-Amidino-phenyl)-propionyl]-6-[N-(1-naphthoyl)-hydroxycarbonylmethylamino]-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin,
- (t) 1-[3-(4-Amidino-phenyl)-propionyl]-6-(N-benzoyl-hydroxycarbonylmethylamino)-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin,

- 128 -

(u) 1-[3-(4-Amidino-phenyl)-propionyl]-6-[N-(chinolin-8-sulfonyl)-hydroxycarbonylmethylamino]-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin und

(v) 1-[3-(4-Amidino-phenyl)-propionyl]-6-[N-(n-butylsulfonyl)-hydroxycarbonylmethylamino]-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin,

deren optische Antipoden und deren Salze.

7. Physiologisch verträgliche Salze der Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 6.

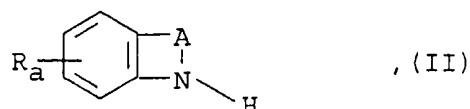
8. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 6, in denen R_b mit Ausnahme des Wasserstoffatoms, der Nitro- und Cyanogruppe wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert ist, oder ein Salz gemäß Anspruch 7 neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.

9. Verwendung einer Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 6, in denen R_b mit Ausnahme des Wasserstoffatoms, der Nitro- und Cyanogruppe wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert ist, oder ein Salz gemäß Anspruch 7 zur Herstellung eines Arzneimittels mit einer die Thrombinzeit verlängernden Wirkung, einer thrombinhemmenden Wirkung und einer Hemmwirkung auf verwandte Serinproteasen.

10. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels gemäß Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß auf nichtchemischem Wege eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 6, in denen R_b mit Ausnahme des Wasserstoffatoms, der Nitro- und Cyanogruppe wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert ist, oder ein Salz gemäß Anspruch 7 in einen oder mehrere inerte Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel eingearbeitet wird.

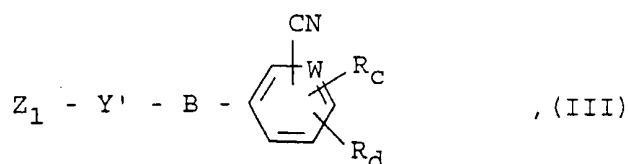
11. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß

a) zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_b eine Cyanogruppe und Y eine Methylengruppe darstellen, eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der

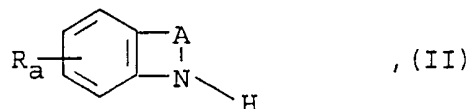
A und R_a wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert sind, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

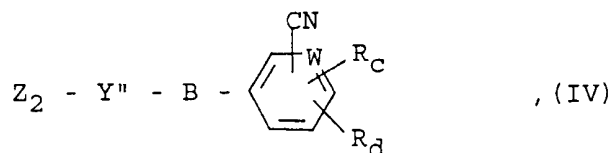
B, W, R_c und R_d wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert sind, Y' eine Methylengruppe und Z_1 eine Austrittsgruppe darstellen, umgesetzt wird oder

b) zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_b eine Cyanogruppe und Y eine Carbonylgruppe darstellen, eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der

A und R_a wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert sind, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

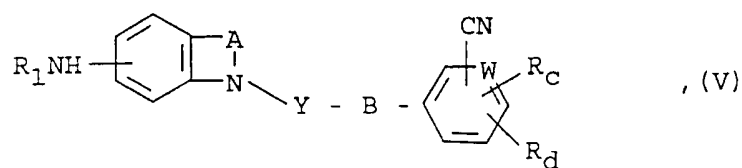


in der

- 130 -

B, W, R_C und R_D wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert sind, Y" eine Carbonylgruppe und Z₂ eine Hydroxygruppe oder eine Austrittsgruppe darstellen, umgesetzt wird oder

c) zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_a eine R₁N(XR₃)-Gruppe und R_b eine Cyanogruppe darstellen, eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der

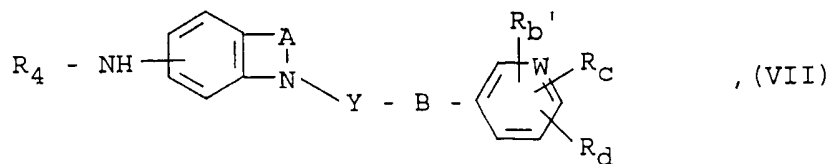
A, B, W, Y, R_C, R_D und R₁ wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert sind, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

X und R₃ wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert sind und Z₃ eine Hydroxygruppe oder eine Austrittsgruppe darstellt, umgesetzt wird oder

d) zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_a eine R₁NR₂- oder R₁N(XR₃)-Gruppe, in der R₁ mit Ausnahme des Wasserstoffatoms wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert ist, und R_b eine Cyanogruppe oder eine durch eine C₁-10-Alkoxycarbonylgruppe oder Phenyl-C₁-3-alkoxycarbonylgruppe substituierte Amidinogruppe darstellen, eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der

- 131 -

A, B, W, Y, R_C und R_D wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert sind,

R₄ die für R₂ in den Ansprüchen 1 bis 6 erwähnten Bedeutungen aufweist oder eine R₃-X-Gruppe darstellt, wobei R₃ und X wie in den Ansprüchen 1 bis 6 erwähnt definiert sind, und

R_b' eine Cyanogruppe oder eine durch eine C₁₋₁₀-Alkoxy-carbonylgruppe oder Phenyl-C₁₋₃-alkoxycarbonylgruppe substituierte Amidinogruppe darstellt, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

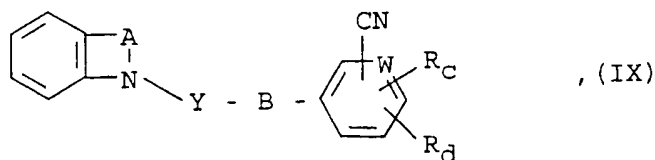


in der

R₁' eine C₁₋₅-Alkylgruppe, welche durch eine Phenyl-, Carboxy-, C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl- oder Aminocarbonylgruppe substituiert sein kann, wobei die Aminogruppe der Aminocarbonylgruppe zusätzlich durch C₁₋₄-Alkyl-, Phenyl-C₁₋₃-alkyl-, Phenyl-, Carboxy-C₁₋₃-alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-C₁₋₃-alkylgruppen mono- oder disubstituiert und die Substituenten gleich oder verschieden sein können, oder eine geradkettige C₂₋₃-Alkylgruppe, die endständig durch eine Di-(C₁₋₃-Alkyl)amino-, Pyrrolidino-, Piperidino- oder Morpholinogruppe substituiert ist, und

Z₄ eine Austrittsgruppe darstellen, umgesetzt wird oder

e) zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_a eine Nitrogruppe und R_b eine Cyanogruppe darstellen, eine Verbindung der allgemeinen Formel

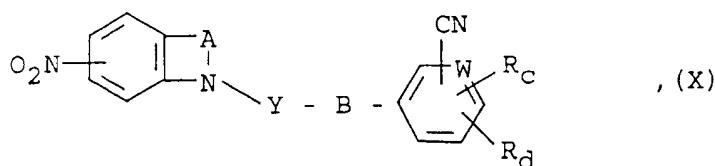


in der

A, B, W, Y, R_C und R_D wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert sind, nitriert wird oder

- 132 -

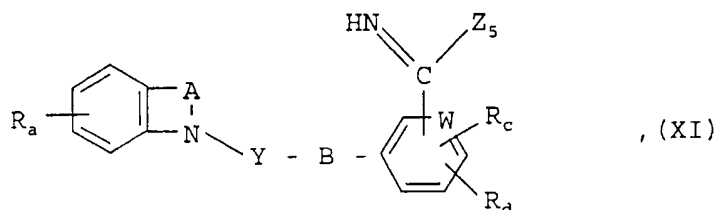
f) zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_a eine Aminogruppe und R_b eine Cyanogruppe darstellen, eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der

A , B , W , Y , R_c und R_d wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert sind, reduziert wird oder

g) zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_b eine Amidinogruppe darstellt, eine gegebenenfalls im Reaktionsgemisch gebildete Verbindung der allgemeinen Formel



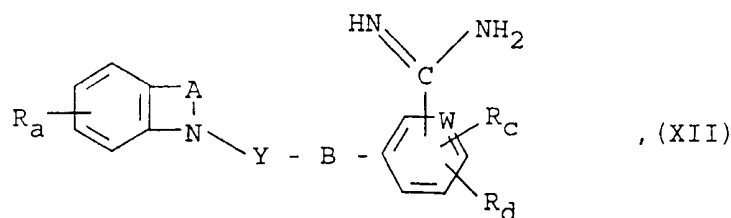
in der

A , B , W , Y , R_a , R_c und R_d wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert sind und

Z_5 eine Alkoxy-, Aralkoxy-, Alkylthio- oder Aralkylthiogruppe darstellt, mit Ammoniak oder mit dessen Säureadditionssalzen umgesetzt wird oder

h) zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_b eine durch eine C_{1-10} -Alkoxycarbonylgruppe oder Phenyl- C_{1-3} -alkoxycarbonylgruppe substituierte Amidinogruppe darstellt, eine Verbindung der allgemeinen Formel

- 133 -



in der

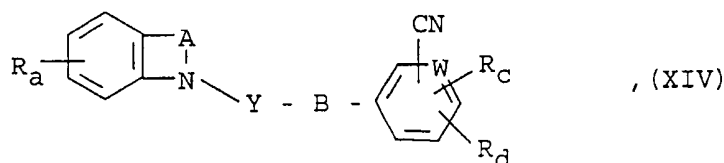
A, B, W, Y, R_a , R_c und R_d wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert sind, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R_4 eine C_{1-10} -Alkyl- oder Phenyl- C_{1-3} -alkylgruppe und Z_6 eine Austrittsgruppe darstellen, umgesetzt wird oder

i) zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_b eine Aminomethylgruppe darstellt, eine Verbindung der allgemeinen Formel

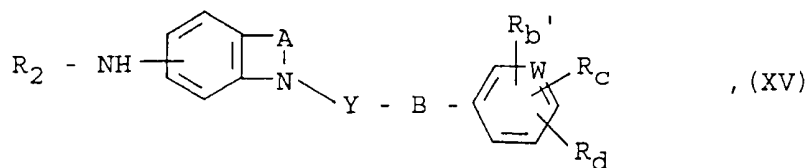


in der

A, B, W, Y, R_a , R_c und R_d wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert sind, reduziert wird oder

j) zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_a eine R_1NR_2 -Gruppe, in der R_1 mit Ausnahme des Wasserstoffatoms wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert ist, und R_b eine Cyanogruppe oder eine durch eine C_{1-10} -Alkoxy-carbonylgruppe oder Phenyl- C_{1-3} -alkoxy-carbonylgruppe substituierte Amidinogruppe darstellen, eine Verbindung der allgemeinen Formel

- 134 -



in der

A, B, W, Y, R₂, R_C und R_D wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert sind und

R_b' eine Cyanogruppe oder eine durch eine C₁₋₁₀-Alkoxy-carbonylgruppe oder Phenyl-C₁₋₃-alkoxy-carbonylgruppe substituierte Amidinogruppe darstellt, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

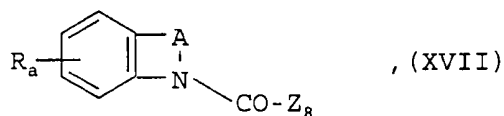


in der

R₁' wie vorstehend erwähnt definiert ist und

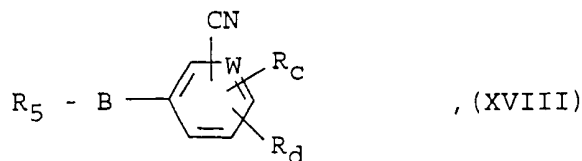
Z₇ eine Austrittsgruppe oder zusammen mit einem Wasserstoffatom des benachbarten Kohlenstoffatoms ein Sauerstoffatom darstellen, umgesetzt wird oder

k) zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_b eine Cyanogruppe und Y eine Carbonylgruppe darstellen, eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der

A und R_a wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert sind und Z₈ eine Austrittsgruppe darstellt, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

B, W, R_C und R_D wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert sind und

R_S eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Aminogruppe darstellt, umgesetzt wird und

erforderlichenfalls ein während den Umsetzungen zum Schutze von reaktiven Gruppen verwendeter Schutzrest abgespalten wird und/oder

gewünschtenfalls anschließend eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, in der X eine Carbonylgruppe darstellt, mittels eines schwefeleinführenden Mittels in eine entsprechende Thiocarbonylverbindung übergeführt wird und/oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_a einen Acylrest enthält, mittels Hydrolyse in eine Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_a eine R₁NH-Gruppe darstellt oder in der R_a eine Carboxygruppe enthält, übergeführt wird und/oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_a eine Carboxy- oder Sulfonsäuregruppe darstellt oder enthält, mittels Amidierung in eine entsprechende Amidverbindung der allgemeinen Formel I übergeführt wird und/oder

gewünschtenfalls anschließend eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Stereoisomere aufgetrennt wird und/oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze mit einer anorganischen oder organischen Säure oder Base, übergeführt wird.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

In national Application No

PCT/EP 98/03800

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 C07D215/48 A61K31/395 C07D215/38 C07D209/08 C07D223/16
 C07D401/12 C07D215/22 C07D401/06 C07D215/14 C07D409/12
 C07D401/04 C07D215/36 C07D215/18 C07D217/06

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	DE 43 06 506 A (BOEHRINGER MANNHEIM GMBH) 8 September 1994 see page 3, line 2 - line 3; claims ---	1,8,9
A	US 5 373 019 A (HARALD ZILCH ET AL.) 13 December 1994 see column 4, line 7 - line 10; claims --- -/--	1,8

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

16 October 1998

Date of mailing of the international search report

30/10/1998

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Van Bijlen, H

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 98/03800

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	<p>CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 129, no. 5, 3 August 1998 Columbus, Ohio, US: abstract no. 54291w, ITO KIYOTAKA ET AL.: "Preparation of carbamoylindolines as 5-hydroxytryptamine antagonists" XP002081134 see abstract & JP 98 158241 A (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO.,LTD.)</p> <p>-----</p>	1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 98/03800

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 4306506 A	08-09-1994	AU 682026 B	18-09-1997
		AU 6257494 A	26-09-1994
		CA 2156729 A	15-09-1994
		CN 1119858 A	03-04-1996
		CZ 9502254 A	17-01-1996
		WO 9420467 A	15-09-1994
		EP 0687253 A	20-12-1995
		FI 954105 A	01-09-1995
		HU 72898 A	28-06-1996
		JP 8507503 T	13-08-1996
		NO 953447 A	01-09-1995
		NZ 262725 A	26-05-1997
		PL 310520 A	27-12-1995
		SK 108295 A	05-06-1996
		ZA 9401445 A	04-09-1995
US 5373019 A	13-12-1994	DE 3803775 A	17-08-1989
		AU 2974189 A	10-08-1989
		DD 283376 A	10-10-1990
		DK 49289 A	10-08-1989
		EP 0327986 A	16-08-1989
		FI 890605 A	10-08-1989
		JP 1250352 A	05-10-1989
		PT 89655 A,B	04-10-1989
		US 4985448 A	15-01-1991

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 98/03800

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES IPK 6 C07D215/48 A61K31/395 C07D215/38 C07D209/08 C07D223/16 C07D401/12 C07D215/22 C07D401/06 C07D215/14 C07D409/12 C07D401/04 C07D215/36 C07D215/18 C07D217/06					
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK					
B. RECHERCHIERTE GEBIETE Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) IPK 6 C07D A61K					
Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen					
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)					
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN					
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile				Betr. Anspruch Nr.
A	DE 43 06 506 A (BOEHRINGER MANNHEIM GMBH) 8. September 1994 siehe Seite 3, Zeile 2 - Zeile 3; Ansprüche				1,8,9
A	US 5 373 019 A (HARALD ZILCH ET AL.) 13. Dezember 1994 siehe Spalte 4, Zeile 7 - Zeile 10; Ansprüche				1,8
-/--					
<input checked="" type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen <input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie					
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann nahelegend ist "&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist					
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche				Abschließdatum des internationalen Recherchenberichts	
16. Oktober 1998				30/10/1998	
Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P. B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016				Bevollmächtigter Bediensteter Van Bijlen, H	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

In: itionales Aktenzeichen

PCT/EP 98/03800

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
P,X	<p>CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 129, no. 5, 3. August 1998 Columbus, Ohio, US; abstract no. 54291w, ITO KIYOTAKA ET AL.: "Preparation of carbamoylindolines as 5-hydroxytryptamine antagonists" XP002081134 siehe Zusammenfassung & JP 98 158241 A (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO.,LTD.)</p> <p>-----</p>	1

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 98/03800

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE 4306506 A	08-09-1994	AU 682026 B	18-09-1997
		AU 6257494 A	26-09-1994
		CA 2156729 A	15-09-1994
		CN 1119858 A	03-04-1996
		CZ 9502254 A	17-01-1996
		WO 9420467 A	15-09-1994
		EP 0687253 A	20-12-1995
		FI 954105 A	01-09-1995
		HU 72898 A	28-06-1996
		JP 8507503 T	13-08-1996
		NO 953447 A	01-09-1995
		NZ 262725 A	26-05-1997
		PL 310520 A	27-12-1995
		SK 108295 A	05-06-1996
		ZA 9401445 A	04-09-1995
US 5373019 A	13-12-1994	DE 3803775 A	17-08-1989
		AU 2974189 A	10-08-1989
		DD 283376 A	10-10-1990
		DK 49289 A	10-08-1989
		EP 0327986 A	16-08-1989
		FI 890605 A	10-08-1989
		JP 1250352 A	05-10-1989
		PT 89655 A, B	04-10-1989
		US 4985448 A	15-01-1991